

Benzyne反応を基盤とする鎮痙および鎮痛剤の合成研究

著者	青山 豊彦
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	85
URL	http://hdl.handle.net/10097/46001

Benzyne反応を基礎とする鎮痙
および鎮痛剤の合成研究

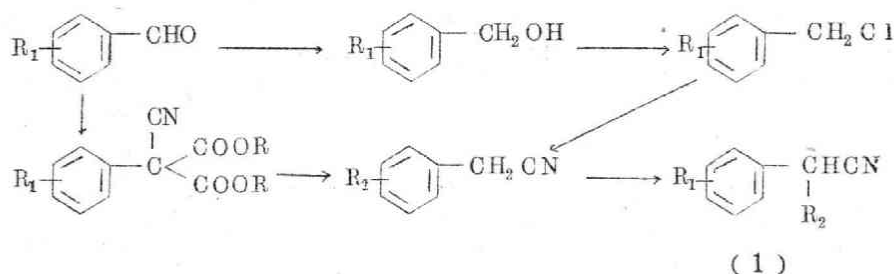
青 山 豊 彦

目 次

総 論	1
第 1 章 有機溶媒中における Halogenobenzene 類と Acetonitrile, Phenylacetonitrile と の Benzyne 反応およびその異常反応	21
第 2 章 Aminoalkyl 3-Substituted Phenylacetate 誘導体および Ethyl 2-Aminoalkyl-2-(3- methoxyphenyl)phenylacetate 誘導体の合成	30
第 3 章 2,6-Methano-6-phenyl-2,3-benzo [g] - diazocine, 2,7-Methano-7-phenyl- 2,3-benzo [h] diazonine および 関連化合物の合成	40
結 論	59
第 4 章 実 験 の 部	61
第 1 節 第 1 章 の 実 験	61
第 2 節 第 2 章 の 実 験	72
第 3 節 第 3 章 の 実 験	91
引 用 文 献	108

Phenylacetoneitrile 類(1)は phenylacetic acid あるいは phenethylamine 類に誘導することが出来、薬理活性を有する化合物を合成する上で重要な原料となる。一般にニトリル類の合成法には Chart 1 に示すように、多くの工程を経る方法が用いられている¹⁻⁴⁾。

Chart 1



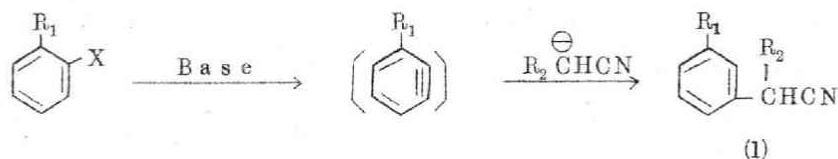
また近年液体アンモニア溶媒中金属アミドの存在下に halogenobenzene 類と acetonitrile 類との benzyne 反応による縮合が報告されており、この方法は phenylacetoneitrile 類(1)の簡易合成法として非常に有用な方法であると考えられる。


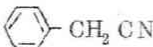
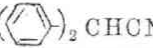

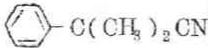
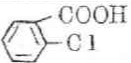
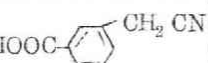
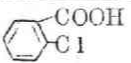
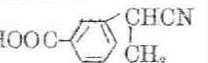
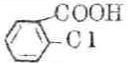
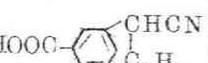
Benzyne 反応は芳香族求核的置換反応 (nucleophilic aromatic substitution reaction) の 1 種で、脱離-付加機構に従って進行する反応である。本反応は 1940 年 Wittig⁵⁾ により benzyne 中間体の存在が認められて以来急速な発展をとげ、その有機合成への応用は、i) Diels-Alder 型付加反応、ii) カルバニオンとの縮合反応、iii) アミン類の付加反応、iv) 分子内閉環反応による複素環式化合物の合成、などに広範囲な応用がなされている。

1945 年 Bergstrom⁶⁾ らは液体アンモニア溶媒中、カリウムアミドの存在下に chlorobenzene と acetonitrile との反応を検討し、phenylacetoneitrile および benzyne 2 分子と acetonitrile 1 分子が縮合した diphenylacetoneitrile を得たと報告した。以来 Bunnett⁷⁾ および Biehl⁸⁾ らが halogenobenzene 類との benzyne 反応を検討し、比較的好収率で目的の phenylacetoneitrile 類(1)を得ている。Table 1 にそ

の反応物質および生成物を記載する。

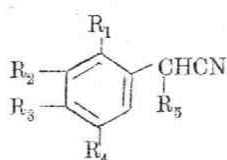
Table 1



Halogenobenzene	Nitrile	Base	Product	Yield(%)
	CH ₃ CN	KNH ₂	 	31 28
	(CH ₃) ₂ CHCN	NaNH ₂		23
	CH ₃ CN	NaNH ₂		70
	CH ₃ CH ₂ CN	NaNH ₂		49
	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CN	NaNH ₂		71

その後、龜谷^{9, 10)}らはベンゼン核にメトキシル基、ベンジルオキシ基、メチル基およびクロル基などの置換基を有する halogenobenzene 類と、ニトリル類として acetonitrile, propionitrile, butylonitrile および phenylacetoneitrile との benzyne 反応でも一般的に反応が進行することを報告した。とくにベンゼン核のオルト位にメトキシル基のような電気陰性度の大きい基を持つ halogenobenzene を用いると、比較的合成工程の多い 3-substituted phenylacetoneitrile 類(1)を1工程で、かつ25-70%と好収率で得られると報告した。

Chart 2



(1)

$R_1 = \text{H}, \text{CH}_3$

$R_2 = \text{OCH}_3, \text{OCH}_2\text{Ph}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{H}$

$R_3 = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{Cl}$

$R_4 = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{CH}_3$

$R_5 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, \text{Ph}$

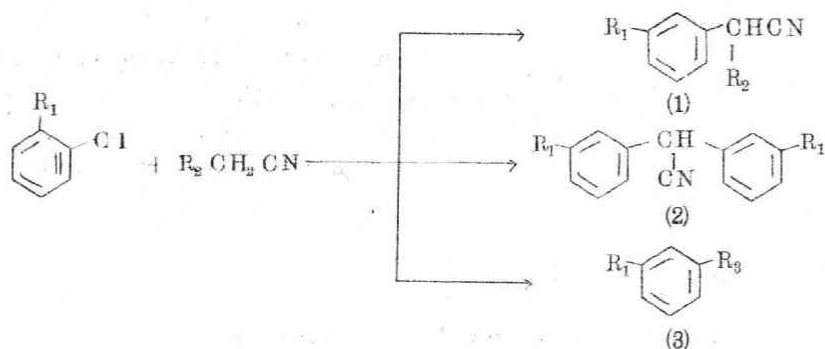
また最近 Caubère¹¹⁾ らは上記に述べた液体アンモニア以外の溶媒, すなわち hexamethylphosphoric triamide 中において, acetonitrile および phenylacetonitrile が benzyne と反応して対応する phenylacetonitrile 類を得たと報告した。このように 3-substituted phenylacetonitrile 類 (1) の合成に benzyne 反応を応用することは非常に有利な方法であると考えられる。

今回著者は, 液体アンモニア以外の有機溶媒, すなわちアミン系溶媒 (morpholine, piperidine) あるいはエーテル系溶媒 (diethyl ether, tetrahydrofuran) 中において benzyne 中間体が生成¹²⁻¹⁴⁾ することに着目し, これら有機溶媒中においても halogenobenzene 類と acetonitrile 類との benzyne 反応が進行するのではないかと考え, 各種有機溶媒中で benzyne 反応を検討した。

使用した溶媒は morpholine, piperidine, morpholine-triethylamine 混合溶媒, N-methylmorpholine, tetrahydrofuran および dioxane である。その結果, 上記溶媒中で halogenobenzene 類と acetonitrile および phenylacetonitrile との benzyne 反応が進行し, 目的の 3-substituted phenylacetonitrile 類 (1) を得ることが出来た。これらの反応において 2 分子の benzyne 中間体がニトリルと縮合した diphenylacetonitrile 類 (2) および溶媒のアミンが benzyne 中間体に付加して生成した aminobenzene 誘導体 (3) も得られた。

この研究中, 溶媒として N-methylmorpholine を使用したところ興味ある異常反応が認められ, ベンゼン核にメチルアミノ化が起こった 3-

Chart 3



$\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{OCH}_2\text{Ph, Cl, CH}_3$

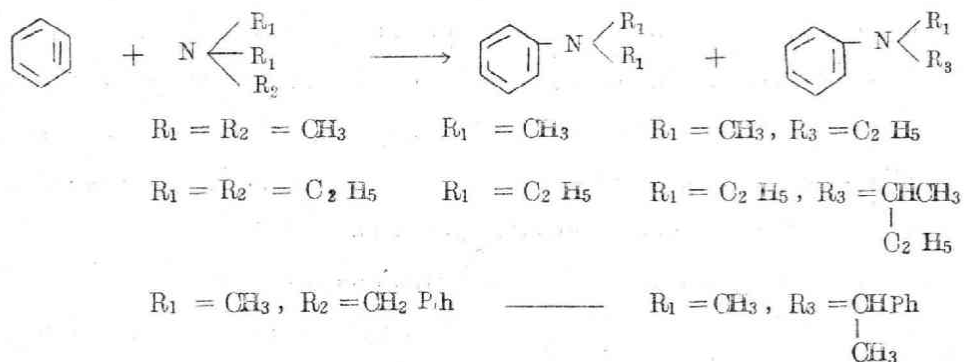
$\text{R}_2 = \text{H, Ph}$

$\text{R}_3 = \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \diagdown \end{smallmatrix}, \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \diagdown \end{smallmatrix}, \text{NH}_2, \text{NHCH}_3$

methoxy-N-methylaniline (3c) が好収率で得られた。

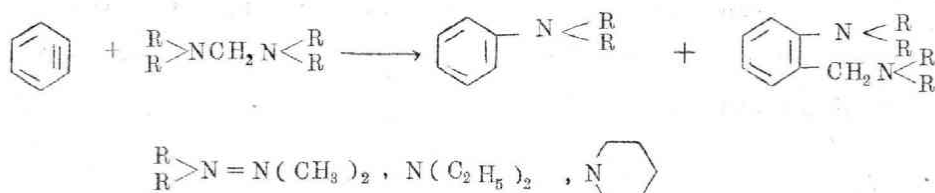
従来、直鎖状第3アミンと benzyne との反応については報告がある。Wittig^{15, 16)}ら、Lepley¹⁷⁾ら、および Hellmann¹⁸⁾らは benzyne がアミンに付加後、1個のアルキル基が脱離して生成した N, N-dialkyl-aniline および Stevens 転位化合物を得ている。

Chart 4



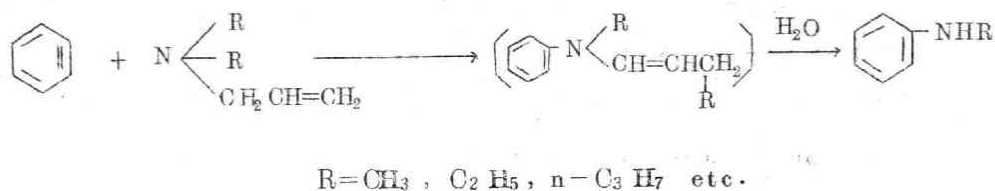
また bis(dialkylamino) methane と benzyne の反応では N, N-di-alkylaniline の他に, Sommelet 転位化合物を得たとの報告¹⁹⁾もある。

Chart 5.



Hellmann²⁰⁾らは、直鎖状第3アミンの1個のアルキル基をアリール(allyl)基で置換した N, N-dialkyl-N-allylamine の場合は、ベンゼン核にモノアルキルアミノ化が起り N-monoalkylaniline が得られると報告した。アミンが benzyne に付加後、Stevens 転位を起して生成する enamine の加水分解生成体であるとして説明出来る (Chart 6)。

Chart 6

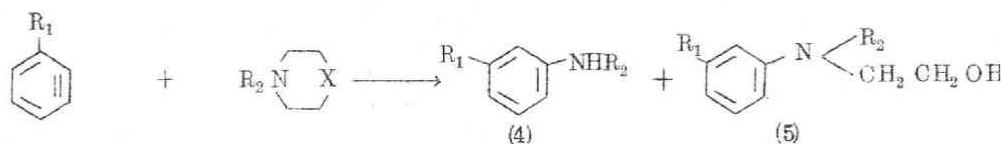


しかし脂環式第3アミンについては Giumanini²¹⁾が脂環式第3アミンとして N-benzylaziridine を benzyne と反応させ、収率 14% で N-benzylaniline を得、その生成機構をアジリジン環の開裂により生じた enamine が加水分解するものと説明している以外報告がない。著者は morpholine の窒素原子上の置換基を他のアルキル基、すなわちエチル基、n-プロピル基およびベンジル基とした N-alkylmorpholine, またモルホリン環の酸素原子を窒素原子に置き換えた N, N'-dimethylpiperidine を用い、

脂環式第3アミンによるベンゼン核へのN-モノアルキルアミノ化反応の適用範囲を検討した。

その結果、N-alkylmorpholineおよびN, N-dimethylpiperazineはbenzyneと反応して目的のN-alkylaniline (4) を与えることが判明した。本反応では主な副生成物としてN-alkyl-N-phenylaminoethanol誘導体 (5) が得られた。

Chart 7



$R_1 = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{OCH}_2\text{Ph}$

$R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, \text{CH}_2\text{Ph}$

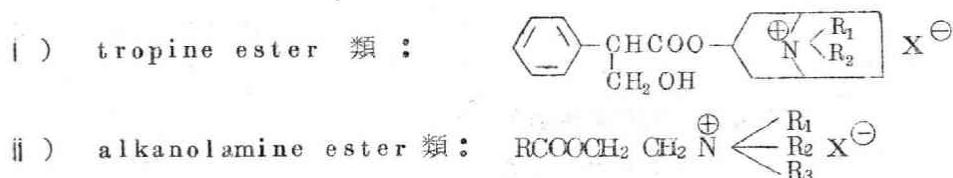
$\text{X} = \text{O}, \text{NCH}_3, \text{CH}_2$

次に著者は3-methoxyphenylacetone nitrile 類 (1) を出発原料として、薬理活性を有する化合物の合成を検討した。

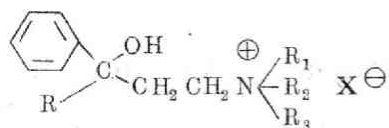
まず副交感神経抑制薬、特に鎮痙作用を有する薬物の探索を目的として、ベンゼン核のメタ位に置換基を有する aminoalkyl 3-substituted phenylacetate 類 (6) および ethyl 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate 類 (7) の合成を行なった。

現在汎用されている多くの合成鎮痙剤は大別すると次の4種類に分類される²²⁾。

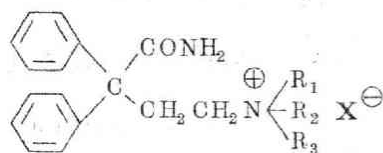
Chart 8



Ⅲ) phenylalkylamine 類:

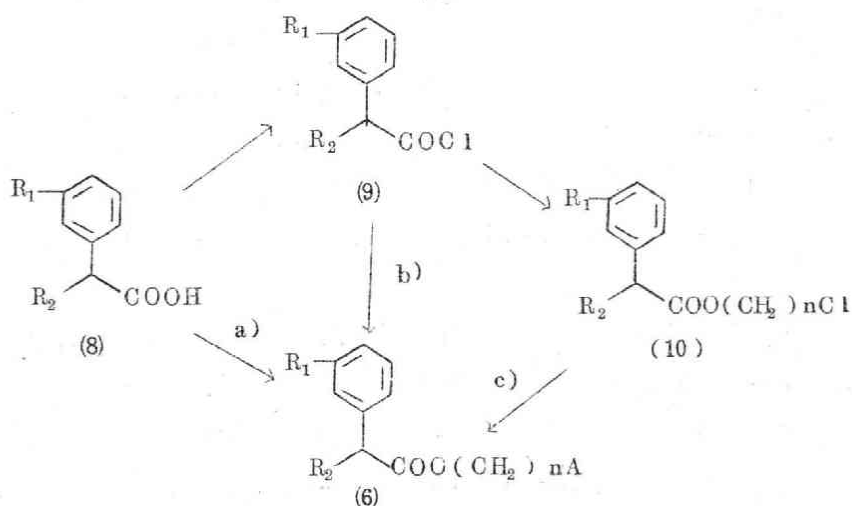


Ⅳ) amide 類:



以上のうちⅡ)型化合物において、ベンゼン核に置換基を有する化合物の系統的な研究はなされておらず、Mndzhoyan²³⁾, Zakharova²⁴⁾らの研究があるのみである。そこでベンゼン核上のメタ位置換基(メトキシル基, ヒドロキシル基およびアセトキシル基)が薬理作用におよぼす影響に興味を持ちChart 9に示す方法, すなわちa)カルボン酸(8)と aminoalkyl chloride との縮合。b) 酸クロリド(9)と aminoalkyl alcohol との縮合。c) halogenoalkyl ester (10)と第2アミンとの縮合。以上3方法でaminoalkyl 3-substituted phenylacetate 誘導体(6) 48種を合成した。これらの化合物は in vitro での薬理試験で鎮痙作用が認められている。

Chart 9



(6) : $R_1 = \text{OCH}_3, \text{OH}, \text{OCOCH}_3$

$R_2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \begin{array}{c} \text{CHCH}_3 \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}, \text{Ph}$

$A = \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{N} \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array}, \text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{hexagon} \\ \hline \end{array}, \text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{hexagon with O} \\ \hline \end{array},$

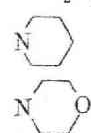
$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$

$n = 2 \sim 3$

さらに新しい鎮痙剤の探索を目的として, ethyl 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate (7) およびその関連化合物の合成を行なった。

すでに alkyl 2-aminoalkyl-2, 2-diphenylacetate 誘導体に関しては多くの合成報告²⁵⁻²⁸⁾があるが, いずれの場合も鎮痛活性物質の探索を目的としたものである。しかしエステル部分を類似の官能基であるアミドとした化合物はⅣ) 型の鎮痙剤に属する。故に, エステル (7) にも鎮痙作用, および鎮痛作用が期待されたので, つぎの 5 方法 (Chart 10) について検討した。すなわち a) dimethylformamide 中水素化ナトリウムの存在下に ethyl 2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate (11) と aminoalkyl chloride との縮合による (7) の合成。b) ethyl 2-halogenoalkyl-2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate (12 a, b) と第 2 アミンとの縮合による (7) の合成。c) benzene 中ナトリウムアミドの存在下に 1-(3-methoxyphenyl) phenylacetone nitrile (1b) と aminoalkyl chloride との縮合による 1-aminoalkyl-1-(3-methoxyphenyl) phenylacetone nitrile (13) の合成。d) 1-halogenoalkyl-1-(3-methoxyphenyl) phenylacetone nitrile (14 a, b) と第 2 アミンとの縮合による (13) の合成。e) アミノエステル体 (7) の水素化リチウムアルミニウム還元による 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl) phenethyl alcohol (15) の合成。以上の方法により各種誘導体 (7), (13) および (15) を合成することが出来た。しかし ethyl 2-bromomethyl-2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate (12 a) および 1-chloromethy

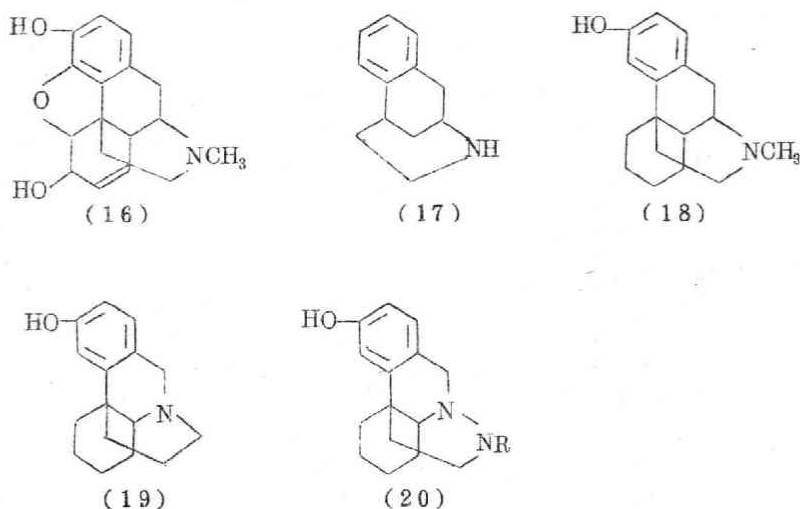
以上合成した化合物(7)，(13)および(15)の薬理試験では，鎮痙作用は弱い，鎮痛作用については高い活性を示すものが認められている。詳しくは第2章で記述する。

COc1ccc(cc1)C(=O)OCC (11) $\xleftarrow{\quad}$ COc1ccc(cc1)C#N (1 b) $\xrightarrow{\quad}$ COc1ccc(cc1)C#N(C#N)CCnX (14 a) $n=1, X=Cl$
COc1ccc(cc1)C#N (1 b) $\xrightarrow{\quad}$ COc1ccc(cc1)C#N(C#N)CCnBr (14 b) $n=4, X=Br$
COc1ccc(cc1)C(=O)OCC (11) $\xrightarrow{\quad}$ COc1ccc(cc1)C(=O)OCC(C#N)CCnX (12 a) $n=1, X=Br$
COc1ccc(cc1)C(=O)OCC (11) $\xrightarrow{\quad}$ COc1ccc(cc1)C(=O)OCC(C#N)CCnBr (12 b) $n=4, X=Br$
COc1ccc(cc1)C(=O)OCC (11) $\xrightarrow{a)}$ COc1ccc(cc1)C(=O)OCC(C#N)CCnA (7) $n=2\sim4$
COc1ccc(cc1)C(=O)OCC (11) $\xrightarrow{b)}$ COc1ccc(cc1)C(=O)OCC(C#N)CCnA (7) $n=2\sim4$
COc1ccc(cc1)C(=O)OCC (11) $\xrightarrow{c)}$ COc1ccc(cc1)C(=O)OCC(C#N)CCnA (13) $n=2\sim4$
COc1ccc(cc1)C(=O)OCC (11) $\xrightarrow{d)}$ COc1ccc(cc1)C(=O)OCC(C#N)CCnA (13) $n=2\sim4$
COc1ccc(cc1)C(=O)OCC (11) $\xrightarrow{e)}$ COc1ccc(cc1)C(O)CCnA (15) $n=2\sim4$
 $A=N(CH_3)_2$
 $A=N(C_2H_5)_2$


さらに著者は1-(3-methoxyphenyl) phenylacetone (1b)を出発原料として, morphine (16)の部分骨格である2,6-methano-3-benzazocine環(17)を有する化合物の合成を行ない, 鎮痛活性物質の探索を試みた。

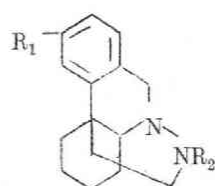
1952年 Schnider²⁹⁻³¹⁾らにより合成された3-hydroxy-N-methyl-morphinan (18), また杉本³²⁾らによる(18)の窒素原子を9位に移動した3-hydroxy-9-aza-des-N-morphinan (19)には強い鎮痛作用が認められている。これらの呼吸中枢に対する作用は, (18)が抑制的に作用し, (19)は逆に興奮的に作用するといわれている。最近龜谷³³⁻³⁵⁾らは(18)の9位にさらにもう1個の窒素原子を導入した9-azamorphinan誘導体(20)を合成し, この中には強い鎮痛作用を有する化合物があると報告している。このようにmorphinan環において, 窒素原子の位置を移動すること, あるいはもう1個の窒素原子を導入することは薬理的に興味のある問題である。

Chart 11

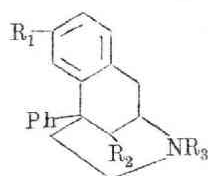


また一方Walker³⁶⁾ら, Block³⁷⁾らおよびYokoyama³⁸⁾らにより合成された6位にフェニル基を有する2,6-methano-6-phenyl-3-benzazocine (21), Kugita³⁹⁾らにより合成された(17)のO環を7員環に拡大した2,7-methano-3-benzazonine (22)は強い鎮痛作用を有している。Table 2に(20), (21)および(22)の鎮痛作用を示す。

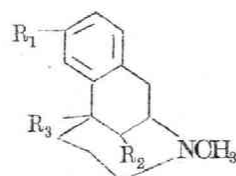
Table 2



(20)



(21)



(22)

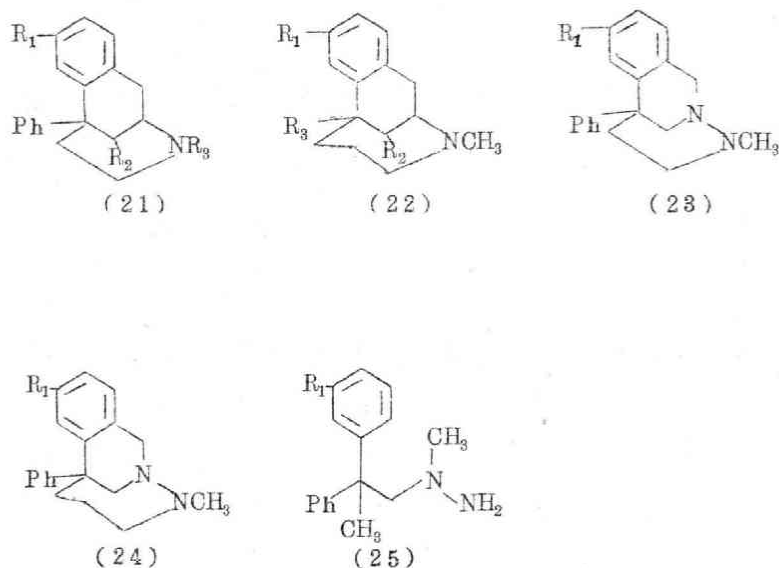
Compd	R ₁	R ₂	R ₃	Isomer	ED ₅₀ (mg/kg)
20	OH	CH ₂ CH ₂ Ph	—	—	11.6 ^a
21	OH	CH ₃	CH ₃	β -dl	0.5 ^a
21	OH	CH ₃	CH ₃	β -l	0.18 ^a
21	OH	CH ₃	CH ₃	β - α	3.4 ^a
21	H	H	CH ₃	—	25 ^b
22	OH	CH ₃	CH ₃	β	3.8 ^a
22	OH	CH ₃	CH ₃	α	11.1 ^a

a: hat plate 法により測定.

b: teil flick test により測定

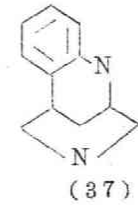
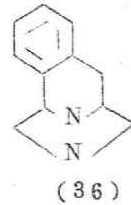
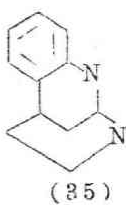
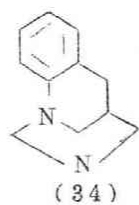
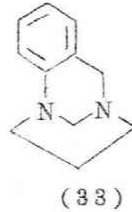
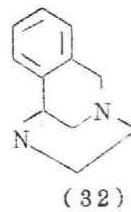
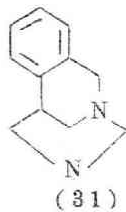
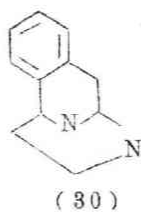
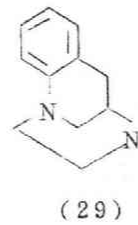
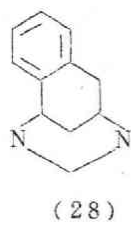
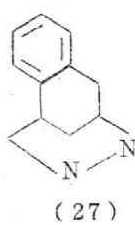
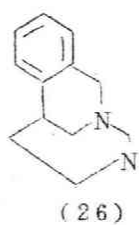
著者は化合物 (21) の 2 位の炭素原子を窒素原子で置きかえ、かつ 6 位にフェニル基を有する 2,6-methano-6-phenyl-2,3-benzo(g) diazocine (23), 化合物 (23) の C 環を 7 員環に拡大して (22) に対応させた 2,7-methano-7-phenyl-2,3-benzo(h) diazonine (24) および (23) の B, C 環を開裂した propyl hydrazine 誘導体 (25) の薬理作用に興味を持ち合成を検討した。

Chart 12



すでに 2,6-methanobenzazocine 化合物において炭素原子のかわりに窒素原子をもう 1 個導入した benzodiazocine 誘導体 (26) ~ (37) が龜谷 40-46) らおよび三橋 47-54) らにより合成されている。

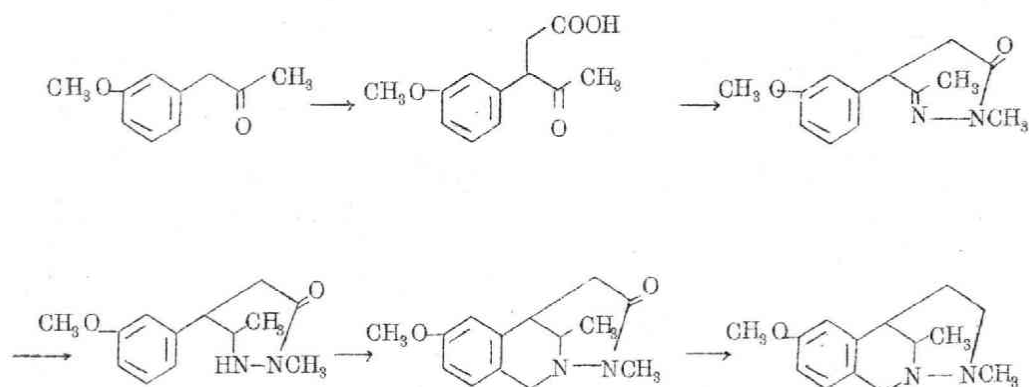
Chart 13



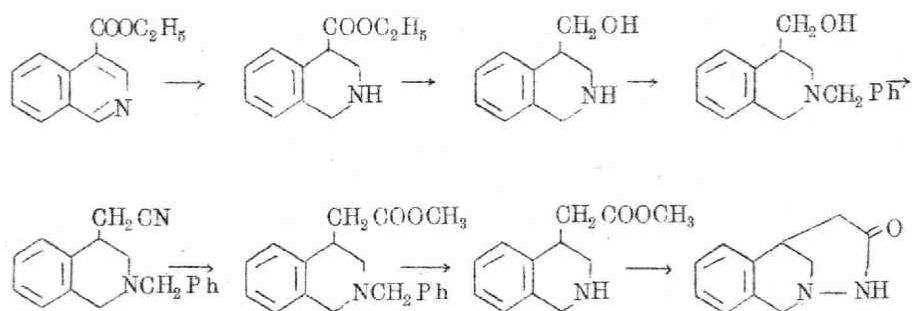
これらの化合物のうち、(26)の合成法にはChart 14に示す2方法がある。

Chart 14

i) m-methoxybenzyl methyl ketone を原料とする方法⁴⁷⁾。



ii) ethyl isoquinoline-4-carboxylate を原料とする方法⁴⁷⁾。



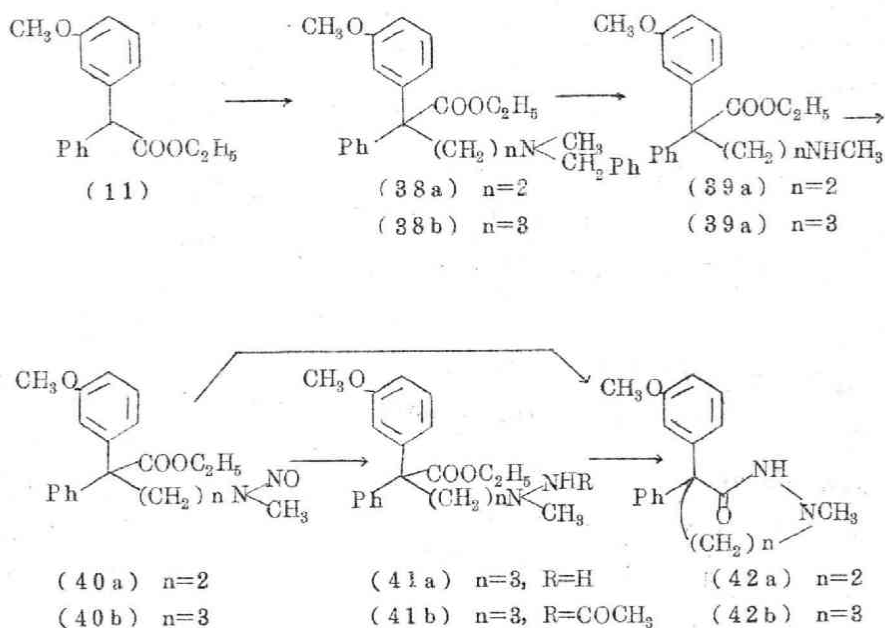
著者は 2,6-methano-6-phenyl-2,3-benzo [g] diazocine (23) および 2,7-methano-7-phenyl-2,3-benzo [h] diazonine (24) の合成には Pictet-Spengler 反応による閉環を検討した。

まず重要な中間体である 1,4,5,6-tetrahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenylpyridazin-3(2H)-one(42a) および 1,4,5,6,7-pentahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2-diazepin-3(2H)-one(42b) の合成を Chart 15 に示す方法で行なった。

出発原料の ethyl 2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate (11) は 1-(3-methoxyphenyl) phenylacetonitrile (1b) をアルカリ加水分解

後、エステル化して得た。(11)はdimethylformamide中水素化ナトリウムの存在下にN-benzyl-N-methylaminoalkyl chlorideを縮合させ、ethyl 2-(N-benzyl-N-methylaminoethyl)-2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate(38a)およびethyl 2-(3-(N-benzyl-N-methylamino)-1-propyl)-2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate (38 b)とし、これをパラジウム-炭素を触媒とする接触還元が付して脱ベンジル化を行ない対応するN-メチル体(39 a), (39 b)とした。つぎに化合物(39)を常法に従いニトロソ化後、亜鉛末-酢酸により還元的閉環反応を行ないpyridazinone体(42 a) (n=2)を得た。(40 b) (n=3)の場合は同様な条件下では閉環体を得られず、ethyl 2-(3-(N'-acetylhydrazino-N-methyl)-1-propyl)-2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate (41 b)を与えるため、一旦緩和な還元条件でhydrazine誘導体(41 a)とし、つぎにこのものを熔融反応に付して閉環し、1,2-diazepinone体(42 a)を得た。

Chart 15



ここに得られた lactam (42 a, b) を用いて Chart 16 に示すルートで目的物の合成を検討した。

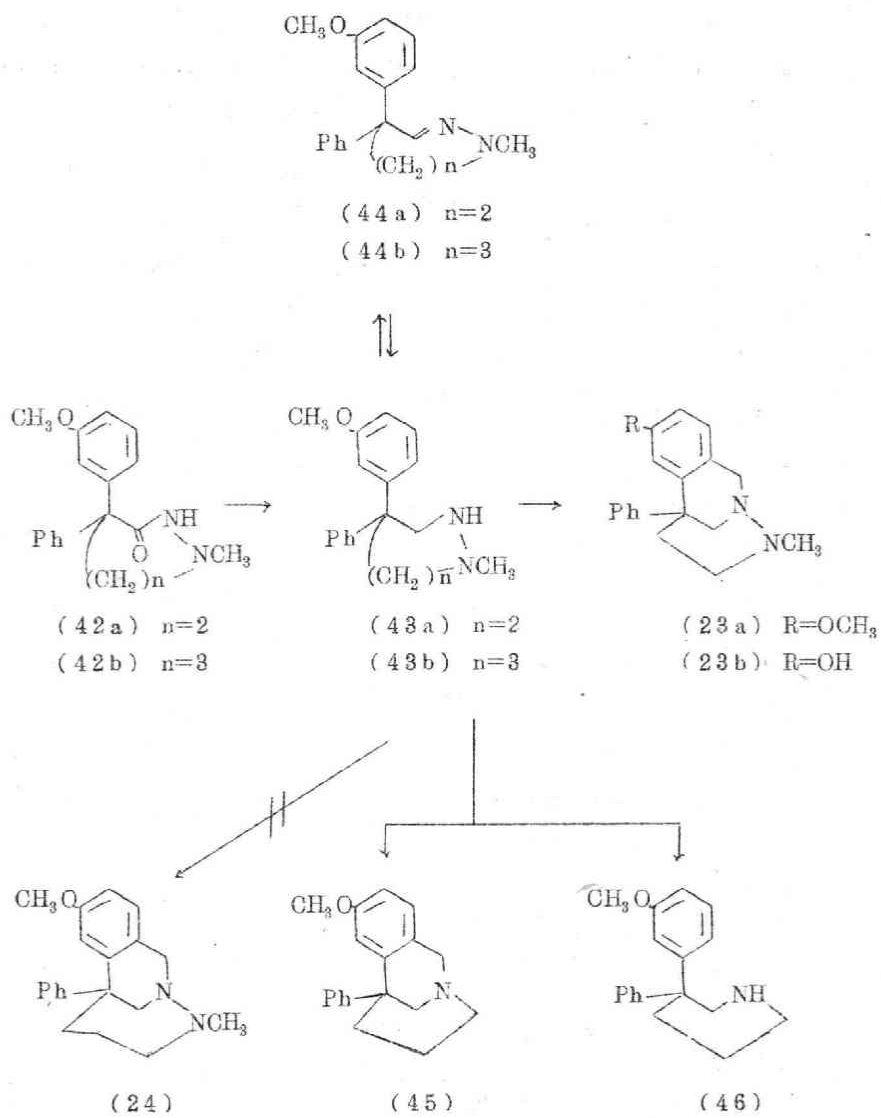
まず (42 a, b) を水素化リチウムアルミニウムで還元し, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-heptahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2-diazepine (43 b) を得た。(43 a) ($n=2$) の場合は空气中でたゞちに酸化され tetrahydropyridazine 体 (44a) となるため, これを塩酸存在下に酸化白金を触媒とする接触還元に付し, 再び hexahydropyridazine 体 (43a) とした。(43b) の遊離塩基の場合も空气中に放置すれば, 同様に酸化を受け pentahydrodiazepine 体 (44b) となる。つぎに (43a) を酸性条件下ホルマリンを用いて Pictet-Spengler 反応に付し, 目的とする閉環体 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2,6-methano-8-methoxy-3-methyl-6-phenyl-2,3-benzo [g] diazocine (23a) を得た。さらに 47% 臭化水素酸により脱メチル化を行ない 8-hydroxy-2,6-methano-2,3-benzo [g] diazocine (23b) を合成することに成功した。

また heptahydrodiazepine 体 (43b) を同様な条件下で Pictet-Spengler 反応に付したところ, 予期に反して (43b) よりメチルアミノ基が脱離し, つづいて閉環して生成した 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2,6-methano-8-methoxy-6-phenyl-2-benzazocine (45) およびその前駆物質である 3-(3-methoxyphenyl)-3-phenylpiperidine (46) が得られるのみで, 目的とする 2,7-methano-2,3-benzo [h] diazonine 体 (24) を合成することは出来なかった。

最後に 2,6-methano-6-phenyl-2,3-benzo [g] diazocine (23) の開環体である N-(2-(3-methoxyphenyl)-2-phenyl)-N-methylpropylhydrazine (25) にも鎮痛活性の保持を期待して合成を行なった。その合成法として i) N-nitroso 体の還元, ii) hydrazine 類と alkyl halide との縮合, iii) hydrazide 類の還元の 3 方法が考えられ, 各方法について合成検討を行なった。

まず i) 法は Chart 17 に示すルートで合成を行なった。すなわちエステル (11) を水素化ナトリウムの存在下 methyl iodide でメチル化を行ない

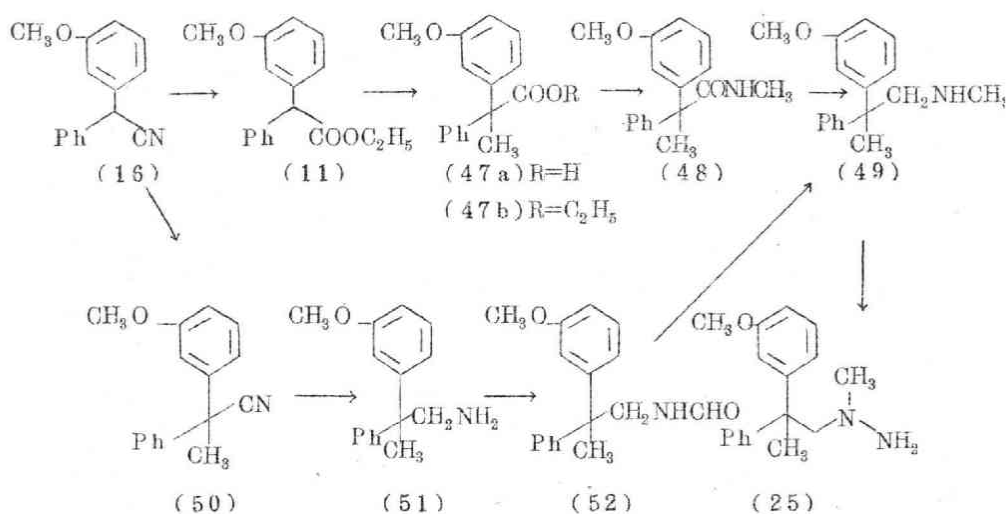
Chart 16



ethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-phenylpropionate (47b) とし、ついで加水分解してカルボン酸 (47a) を得た。このものを塩化チオニルで酸クロリドとした後、methylamine との Schotten-Baumann 反応を行ない、アミド体 (48) とした。つぎに (48) を水素化リチウムアルミニウム還元にして 2-(3-methoxyphenyl)-2-phenyl-N-methylpropylamine (49) とし、これを常法に従いニトロソ化後、再び水素化リチウムアルミニウム還元にして目的とする N-[2-(3-methoxyphenyl)-2-phenyl]-N-methylpropyl hydrazine (25) を合成することが出来た。

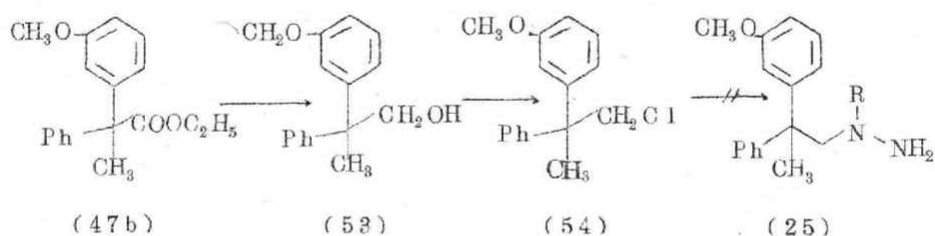
しかし本方法において propylamine 体 (49) の合成には、nitrile (1b) より 7 工程を要し、収率も悪かったので改良合成を検討した。すなわち (1b) をナトリウムアミドの存在下に methyl iodide でメチル化して propionitrile 体 (50) とし、ついで Raney-Ni 触媒下に接触還元にして propylamine 体 (51) とした。つぎにギ酸でホルミル化後、水素化リチウムアルミニウムで還元し、4 工程で (49) が得られ、かつ前法に比較して 18.9% から 26% と収率の向上をすることが出来た。

Chart 17



つぎに ii) 法は Chart 18 に示すルートで合成を検討した。すなわちエステル (47b) を水素化リチウムアルミニウムで還元して propanol 体 (53) とし、ついで塩化チオニルでクロル化を行ない 2-(3-methoxyphenyl)-2-phenylpropyl chloride (54) を得た。(54) と hydrazine 類との縮合を種々検討したが、目的とする (25) を合成することは出来なかった。

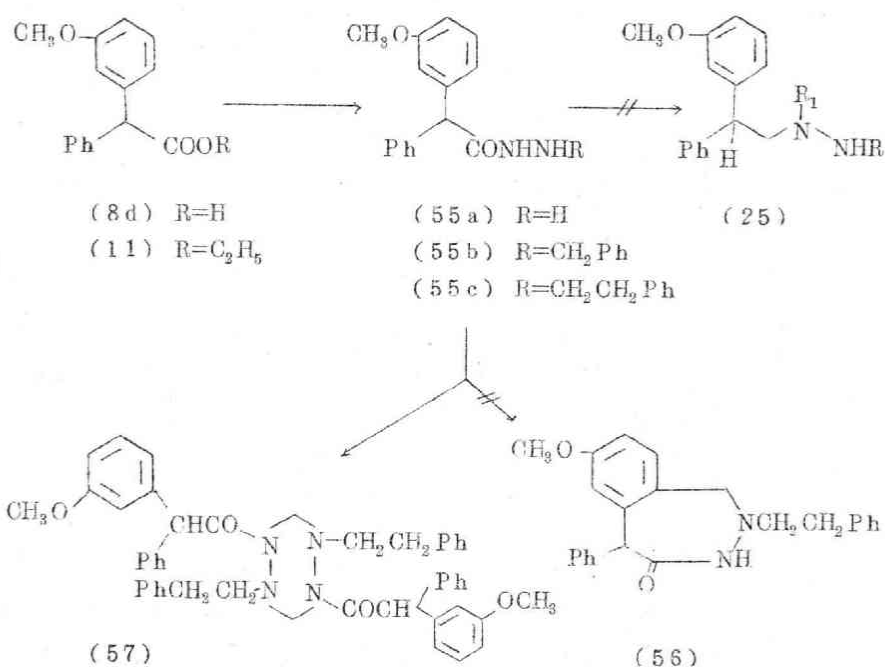
Chart 18



iii) 法は Chart 19 に示す方法で検討した。すなわち (8d) または (11) と hydrazine 類を溶融反応に付し hydrazide 誘導体 (55a, b, c) を得た。Himman^{55, 56)} は hydrazide 類の水素化リチウムアルミニウム還元による hydrazine 類の合成を報告している。著者もここに合成した (55a, b, c) を種々の条件下、還元を検討したが目的物を得ることは出来なかった。

なお (55c) をホルマリンと反応させたところ期待した diazepinone 体 (56) は得られず、2分子の (55c) と2分子のホルマリンが縮合した hexahydro-tetrazine 誘導体 (57) が生成することが判明した。

Chart 19



本研究に際して、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました東北大学教授 龜谷哲治先生に謹んで感謝申し上げます。

また本研究に御指導、御助力を賜った福本圭一郎東北大学助教授はじめ東北大学薬学部薬品製造学教室の諸氏、渋谷皓東京薬科大学助教授、元素分析、核磁気共鳴スペクトル測定の労をとられました東北大学薬学部中央分析室ならびに名古屋市立大学薬学部分析センターの諸氏に感謝致します。

本研究の機会を与えられましたグレラン製薬株式会社柳沢昭社長ならびに高木修常務、気賀沢和雄第一研究部長、名古屋市立大学教授白井秀明先生に感謝申し上げますと共に本研究に御協力下さったグレラン製薬研究所の諸氏に御礼申し上げます。

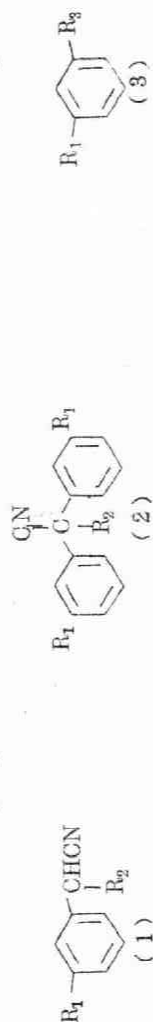
第1章 有機溶媒中における Halogenobenzene 類と





Acetonitrile, Phenylacetonitrile との Benzyne




反応およびその異常反応

総論でも述べたように種々の有機溶媒中, *o*-substituted halogenobenzene 類と acetonitrile および phenylacetonitrile との benzyne 反応を検討した。まず halogenobenzene に対してナトリウムアミド 3.5-5.5 mole を有機溶媒中に加え, これにニトリル類 2-4 mole および *o*-substituted halogenobenzene 1 mole を加えて反応させ, 目的とする 3-substituted phenylacetonitrile (1) を得た。これらの構造は標準品と同定, また文献未知の化合物については IR および NMR スペクトルにより構造を確認した。本反応の際, 生成する phenylacetonitrile にもう 1 分子の benzyne が反応した diphenylacetonitrile 誘導体 (2) の副生が予想され, 単離出来たものもあり, それは標準品と同定し構造を確認した。また反応成績体のうち溶媒のアミン類あるいは反応系内に存在するアミドイオンが benzyne 中間体に付加した aniline 誘導体 (3) は, IR, NMR スペクトルおよび元素分析により構造を確認した。結果を Table 3 に示す。

Table 3. Yield of Benzyne Reaction Products of
Halogenobenzenes with Nitriles in Various Organic Solvents.



Starting Halogenobenzene	material Nitrile	Solvent (volume ratio)	Compd	Product			Yield (%)
				R ₁	R ₂	R ₃	
o-Chloroanisole	Acetonitrile	Piperidine	1 a	OCH ₃	H		26
			3 a	OCH ₃			521
o-Chloroanisole	Acetonitrile	Morpholine	1 a	OCH ₃	H		156
			3 b	OCH ₃			51.1
o-Chloroanisole	Acetonitrile	Morpholine-triethylamine (1 : 1)	1 a	OCH ₃	H		trace
			2 a	OCH ₃	H		17
			3 b	OCH ₃			48.5
o-Chloroanisole	Acetonitrile	Morpholine-triethylamine (2 : 1)	1 a	OCH ₃	H		252
			2 a	OCH ₃	H		39
			3 b	OCH ₃			45.5
o-Chloroanisole	Acetonitrile	N-Methylmorpholine	1 a	OCH ₃	H		trace
			2 a	OCH ₃	H		111
			3 c	OCH ₃		NHCH ₃	40.0
o-Chloroanisole	Acetonitrile	Tetrahydrofuran	1 a	OCH ₃	H		61
			2 a	OCH ₃	H		134
			3 d	OCH ₃		NH ₂	9.2

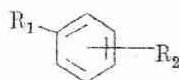
Starting material	Nitrile	Solvent (volume ratio)	Compd	Product			Yield (%)
				R ₁	R ₂	R ₃	
Halogenobenzene							
o-Chloroanisole	Acetonitrile	Dioxane	1a	OCH ₃	H		trace
			2a	OCH ₃	H		55
			3d	OCH ₃		NH ₂	35
o-Chloroanisole	Phenylacetoneitrile	Morpholine-triethylamine (2:1)	1b	OCH ₃	Ph		267
			3b	OCH ₃			453
o-Chloroanisole	Phenylacetoneitrile	Tetrahydrofuran	1b	OCH ₃	Ph		548
o-Chloroanisole	Phenylacetoneitrile	Dioxane	1b	OCH ₃	Ph		274
2-Benzyloxy-1-chlorobenzene	Acetonitrile	Morpholine-triethylamine (2:1)	1c	OCH ₂ Ph	H		26
			3e	OCH ₂ Ph			407
2-Benzyloxy-1-chlorobenzene	Phenylacetoneitrile	Tetrahydrofuran	1d	OCH ₂ Ph	Ph		587
1,2-Dichlorobenzene	Acetonitrile	Morpholine-triethylamine	1e	Cl	H		5 ^{a)}
1,2-Dichlorobenzene	Phenylacetoneitrile	Tetrahydrofuran	1f	Cl	Ph		206 ^{a)}
1-Chlorotoluene	Acetonitrile	Morpholine-triethylamine	1g	CH ₃	H		15 ^{a)}
			3f	CH ₃			471
1-Chlorotoluene	Phenylacetoneitrile	Tetrahydrofuran	1h	CH ₃	Ph		483 ^{a)}

a) This shows a total yield of ortho and meta isomers.

その結果, acetonitrile の場合は morpholine-triethylamine (2:1 v/v) 混合溶媒系で最高 25.2% の収率で得られた。また phenylacetonitrile の場合は tetrahydrofuran を溶媒に用いると 20-59% とかなりの収率で目的の 1-(3-substituted phenyl) phenylacetonitrile (1b, d, f, h) が得られることが判明した。有機アミン溶媒中でニトリル(1)の収率が低い原因は, 過剰に存在する nucleophile としてのアミンと acetonitrile あるいは phenylacetonitrile の carbanion が競合的に benzyne 中間体に反応し, アミン類の方が優勢に反応するためと考えられる。

また benzyne 反応において, ベンゼン核上の置換基がメチル基, クロル基の場合はメタ位への付加選択性がないこと¹²⁾より化合物 (1e, f, g, h), (3f) についてオルトおよびメタ体の生成比をガスクロマトグラフィーで求めた。その結果を Table 4 に示す。R₁ = CH₃ の場合はほぼオルト:メタ = 1:1, R₁ = Cl の場合オルト:メタ = 1:4 の比で生成していることが判明した。

Table 4 The Formation Ratio of the Isomers in Benzyne Reaction of Halogenobenzene with Nitriles.



R ₁	R ₂	Compd.	Solvent (volume ratio)	Isomer ratio ortho/meta
CH ₃	CH ₂ CN	1g	C ₄ H ₉ ON ^a -(C ₂ H ₅) ₃ N (2:1)	51.8:48.2
CH ₃		3f	C ₄ H ₉ ON ^a -(C ₂ H ₅) ₃ N (2:1)	45.1:54.9
CH ₃	PhCHCN	1h	tetrahydrofuran	23.5:76.5 ^b
Cl	CH ₂ CN	1e	C ₄ H ₉ ON ^a -(C ₂ H ₅) ₃ N (2:1)	26.5:73.5
Cl	PhCHCN	1f	tetrahydrofuran	19.1:80.9

a) C₄H₉ ON=morpholine. b) This ratio was measured by NMR spectral integration.

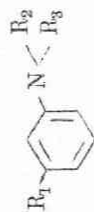
本 benzyne 反応の溶媒として N-methylmorpholine を用いたところベンゼン核のメタ位にモノメチルアミノ化が起り, 3-methoxy-N-methylaniline (3c) が比較的好収率で得られた。本品 (3c) の構造は IR および NMR スペクトルにより推定し, さらに標準品と同定して確認した。(3c) はナトリウムアミドの存在下に o-chloroanisole と N-methylmorpholine を加熱するだけでも得られる興味あるベンゼン核のモノメチルアミノ化反応である。総論でも述べたように脂環式第 3 アミンと benzyne との反応でベンゼン核にモノメチルアミノ化が起る例は見られない。

著者は, この新しいベンゼン核へのモノアルキルアミノ化反応の適用範囲を検討した。使用した halogenobenzene としては bromobenzene, o-chloroanisole および o-benzyloxychlorobenzene を用い, アミンとしては N-methyl, N-ethyl, N-n-propyl, N-benzylmorpholine, N, N'-dimethylpiperazine および N-methylpiperidine を用いた。

まず N-methylmorpholine-bromobenzene- NaNH_2 の組合せでモル比の変化による収率の向上を検討し, その比が 4 : 1 : 4 の時 N-methylaniline (4a) が最高収率で得られた。そこで以下の実験はすべて halogenobenzene : amine : $\text{NaNH}_2 = 1 : 4 : 4$ のモル比で行なった。本反応で得られた化合物は標準品と同定, または IR スペクトル, NMR スペクトル, Mass スペクトルおよび元素分析により構造を確認した。その結果を Table 5 に示す。

Table 5 に示すように N-alkylmorpholine, N, N'-dimethylpiperazine の場合は目的の N-alkylaniline (4) を得ることが出来, 主な副生成物として N-alkyl-N-phenylaminoethanol 誘導体 (5) が得られた。また N-benzylmorpholine と bromobenzene との反応では N-benzylaniline (4d) のほかに N-benzyl-N-(2-vinyloxyethyl) aniline (61) が得られた。N, N'-dimethylpiperazine の場合は目的の N-methylaniline (4a) は非常に低収率で得られるのみで, 主生成物として N-methyl-N-(β -methylaminoethyl) aniline (5e) を与え, さらに Stevens 転位化合物である 2-methyl-4-methylpiperazinobenzene (63) も単離することが出来た。

Table 5. Benzyne Reaction Products of Halogenobenzenes with N-Alkylmorpholine,
N, N'-Dimethylpiperazine and N-Methylpiperidine.

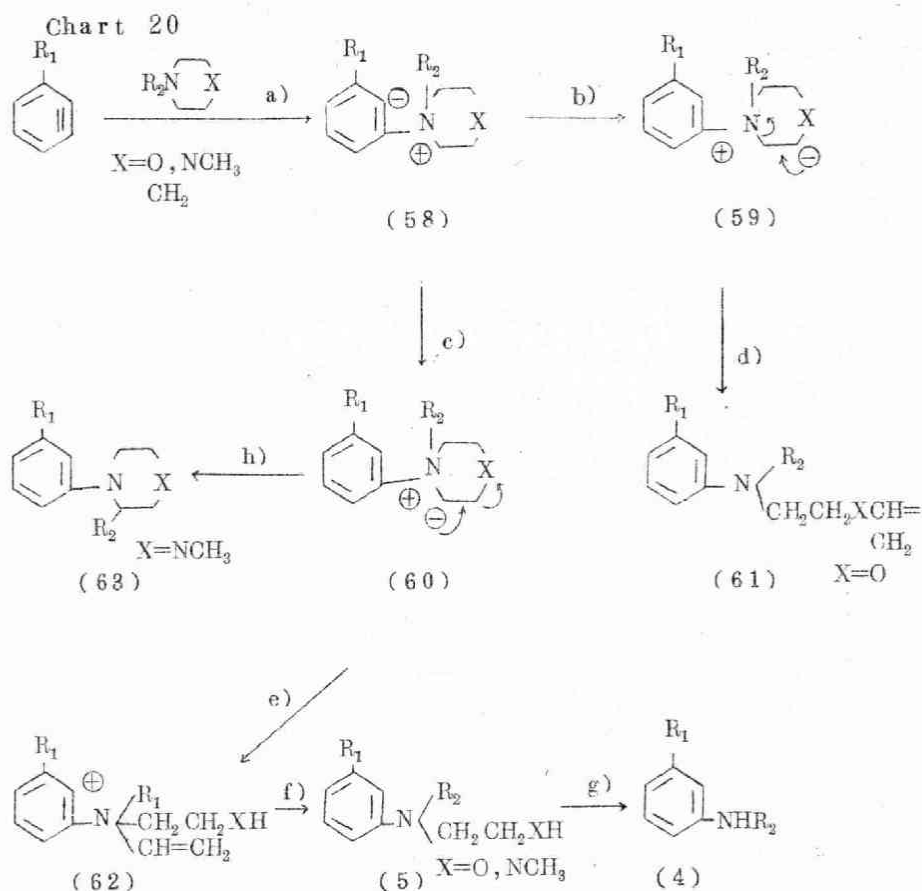


Amine	Halogenobenzene	Compd	R ₁	R ₂	R ₃	Yield ^{a)} (%)
N-Methylmorpholine	Bromobenzene	4 a	H	CH ₃	H	12.8 ^{b)}
		5 a	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	13.1
N-Methylmorpholine	Bromobenzene	4 a	H	CH ₃	H	13.4 ^{c)}
		5 a	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	13.8
N-Methylmorpholine	Bromobenzene	4 a	H	CH ₃	H	32.8 ^{d)}
		5 a	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	21.6
N-Ethylmorpholine	Bromobenzene	4 b	H	CH ₂ CH ₃	H	24.4 ^{d)}
		5 b	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	12.4
N-n-Propylmorpholine	Bromobenzene	4 c	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	21.9 ^{d)}
		5 c	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	3.2
N-Benzylmorpholine	Bromobenzene	4 d	H	CH ₂ Ph	H	19.4 ^{d)}
		5 d	H	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ OH	6.2
		6 l	H	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ OCH=CH ₂	12.1

Anine	Halogenobenzene	Compd	R ₁	R ₂	R ₃	Yield(%) ^{a)}
N,N'-Dimethyl- piperazine	Bromobenzene	4 a	H	CH ₃	H	1.2 ^(d)
		5 e	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	9.6
		6 b	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)-		2.5
N-Methylpiperidine	Bromobenzene	6 d	H	-(CH ₂) ₅ -		3.2 ^(d)
N-Methylmorpholine	o-Chloroanisole	3 c	OCH ₃	CH ₃	H	21.9 ^(d)
		5 f	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	21.1
N-Methylmorpholine	2-Benzoyloxy-1-chlorobenzene	4 e	OCH ₂ Ph	CH ₃	H	10.8 ^(d)
		5 g	OCH ₂ Ph	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	3.0

a) Ratio of halogenobenzene:amine:NaNH₂; b) 1:2:1.5, c) 1:2:2, d) 1:4:4.

これらの成續体の生成を説明する最も簡単な推定機構を Chart 20 に示す。



まずアミンが benzyne 中間体に付加して 4 級塩 (58) (path a) を作り、これが重要な中間体になるものと考えられる。(58) はプロトンの移動が起こり ylide (59) または (60) となる (path b, c)。ylide (59) はさらに電子の移動を伴いモルホリン環が開裂し (61) となる。また ylide (60) の場合は、 R_2 基が Stevens 転位を起こして化合物 (63) (path h) となるか、または電子の移動が起こり C-X 結合が開裂して化合物 (62) (path e) を経由して N-

alkyl-N-phenylaminoethanol (5)となる。(5)は存在するナトリウムアミドにより脱水を受けて enamine となり、さらに水で加水分解を受け N-alkylaniline (4)になるものと説明出来る。なお path g の存在することは、(5a)とナトリウムアミドを加熱すると(4a)を生成する事実より確実である。

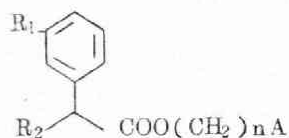
以上のように halogenobenzene と acetonitrile および phenylacetone nitrile は種々の有機溶媒中で反応して 3-substituted phenylacetone nitrile (1)を1工程で与えること、また N-alkylmorpholine および N, N'-dimethylpiperazine のような脂環式第3アミンは benzyne と反応してベンゼン核にモノアルキルアミノ化が起こり N-alkylaniline (4)が得られることを明らかにした。

第2章 Aminoalkyl 3-Substituted phenylacetate

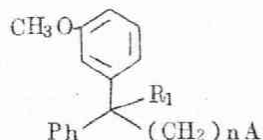
誘導体および Ethyl 2-Aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)-phenylacetate 誘導体の合成

現在汎用されている多くの合成鎮痙剤は、その効力もさることながら毒性、すなわち口渴、散瞳作用などの副作用も多い。著者は benzyne 反応で容易に得られる 3-methoxyphenylacetone nitrile 類(1)を出発原料とする新しい鎮痙剤の探索を目的として、aminoalkyl 3-substituted phenylacetate (6) および ethyl 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)-phenylacetate (7) 誘導体の合成を行なった。

Chart 21



(6)



(7)

まず aminoalkyl 3-substituted phenylacetate (6) の合成を行なった。出発原料の 3-methoxyphenylacetone nitrile 類(1)は液体アンモニア中 *o*-chloroanisole と acetonitrile, propionitrile および butyronitrile との benzyne 反応¹⁰⁾により合成し、1-(3-methoxyphenyl)-phenylacetone nitrile (1b) は tetrahydrofuran 中において phenylacetone nitrile との benzyne 反応により合成した。また (1k) ($\text{R}_2 = \text{sec-butyl}$ 基)については、(1a) にナトリウムアミドの存在下 *sec*-butyl bromide を反応させて合成した。つぎに (1a, b, i, j) はアルカリで加水分解して相当するカルボン酸 (8a-d) に誘導した。(1k) の場合は常圧下でのアルカリ加水分解は進行しないため、オートクレーブ中メタノール性水酸化カリウム溶液中で反応を行なったところ、加水分解と同時にメトキシル基の脱メチル化も起り、一挙に $\alpha\text{-sec-butyl-3-hydroxyphenylacetic acid}$

(65c)が得られた。そこで(65c)はジメチル硫酸でメチル化してメトキシ体(8e)に導びいた。ヒドロキシ体については、(8a, d)を酢酸中47%臭化水素酸と加熱して脱メチル化を行ない、(65a, b)を合成した。

ここに得られたカルボン酸(8)および(65)を用いて、つぎの3方法、すなわちa)ナトリウムアルコキッド存在下にカルボン酸と aminoalkyl chloride を縮合させる方法。b)カルボン酸を塩化チオニルで酸クロリドとした後、aminoalkyl alcohol を縮合させる方法。c)酸クロリドに halogenoalkyl alcohol を反応させて一旦 halogenoalkyl 3-substituted phenylacetate (10)とした後、これに第2アミンを縮合させる方法。以上3つのルートにより目的とする aminoalkyl 3-substituted phenylacetate 誘導体を合成した。また $R_1 = \text{OCOCH}_3$ の化合物については、相当するヒドロキシ体を無水酢酸-ピリジンでアセチル化することにより得た。ここに合成した化合物の構造はIRスペクトルおよび元素分析により確認した。また(6) ($R_1 = \text{OH}$) の場合は結晶化しないため、ジアゾメタンでメチル化して相当するメトキシ体に誘導し標準品と同定した。

以上合成した48種の化合物はMagnus⁵⁷⁾法によりその抗バリウム作用、抗アセチルコリン作用を測定した(Table 6)。

Table 6に示したように27種の化合物が塩酸ババベリンに比べて強い抗バリウム作用を示した。しかし抗アセチルコリン作用は硫酸アトロピンに比較してすべての化合物が劣っており、活性の最も高い化合物はNo.44の0.732倍であった。

Chart 22

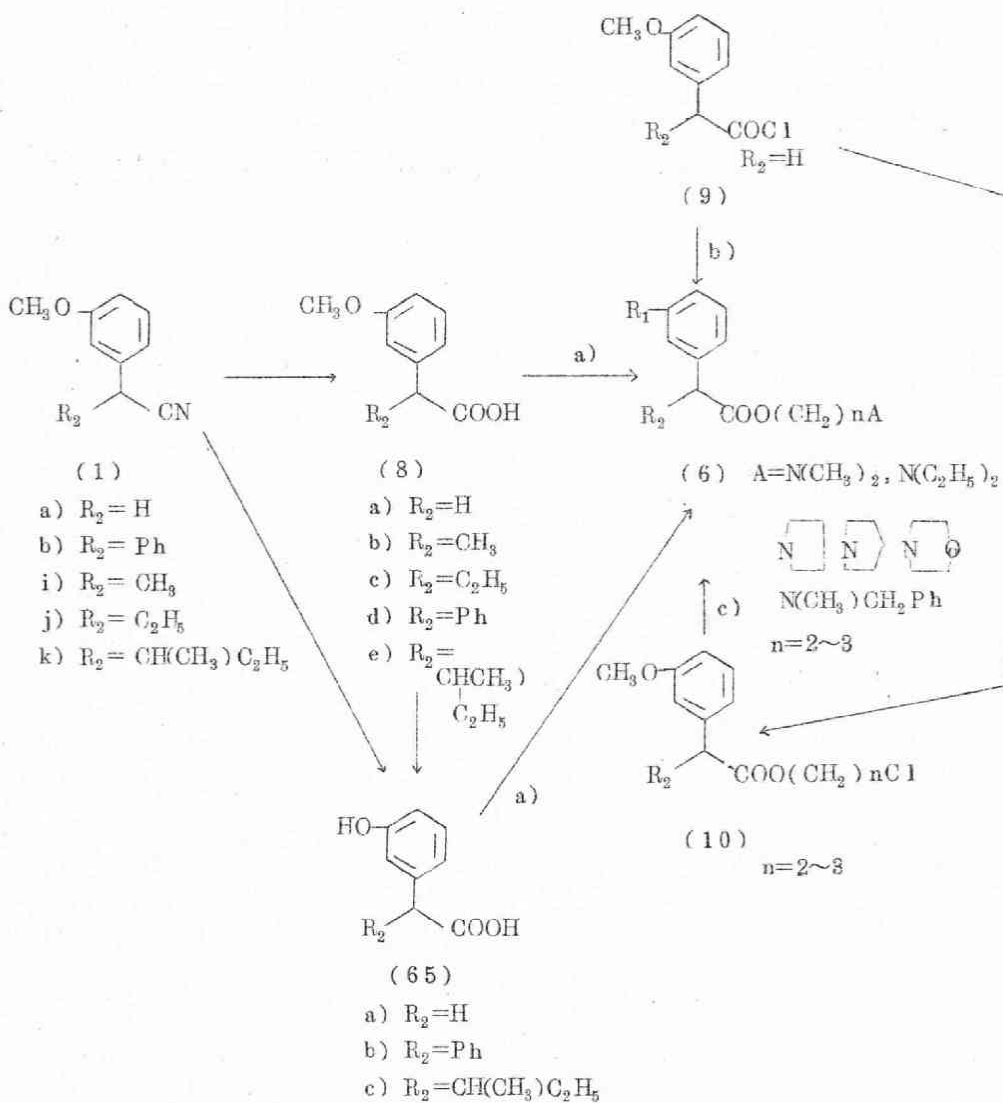
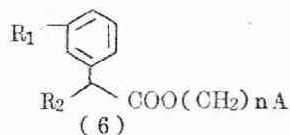


Table 6. Syntheses and Pharmacology of Aminoalkyl
3-Substituted Phenylacetate.



Compd.	R ₁	R ₂	A	n	Method	anti Ba ^{+++a}	anti Ach ^a
1	OCH ₃	H	N(CH ₃) ₂	2	A	0.123	—
2	OCH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂	2	B	0.275	0.009
3	OCH ₃	H	C ₄ H ₈ N ^b	2	B	0.152	0.003
4	OCH ₃	H	C ₅ H ₁₀ N ^c	2	C	0.561	0.002
5	OCH ₃	H	C ₄ H ₈ ON ^d	2	C	1.727	0.001
6	OCH ₃	H	PhCH ₂ NCH ₃	2	C	0.156	0.002
7	OCH ₃	H	N(CH ₃) ₂	3	A	11.148	0.012
8	OCH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂	3	B	2.657	0.007
9	OCH ₃	H	C ₄ H ₈ N ^b	3	C	0.031	—
10	OCH ₃	H	C ₅ H ₁₀ N ^c	3	C	1.041	0.005
11	OCH ₃	H	C ₄ H ₈ ON ^d	3	C	1.838	0.032
12	OCH ₃	H	PhCH ₂ NCH ₃	3	C	4.284	0.029
13	OCH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	2	A	14.038	0.011
14	OCH ₃	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	1.004	0.035
15	OCH ₃	CH ₃	C ₄ H ₈ N ^b	2	A	0.232	—
16	OCH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	3	A	0.645	0.002
17	OCH ₃	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	3	A	1.373	0.003
18	OCH ₃	CH ₃	C ₄ H ₈ N ^b	3	A	1.446	—

Compd.	R ₁	R ₂	A	n	Method	anti Ba ^{aa}	anti Ach ^a
19	OCH ₃	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	2	A	4.865	—
20	OCH ₃	C ₂ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	0.796	0.012
21	OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₄ H ₈ N ^b	2	A	3.892	0.012
22	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(CH ₃) ₂	2	A	0.048	0.019
23	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	1.386	0.069
24	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^e	C ₄ H ₈ N ^b	2	A	3.288	0.017
25	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(CH ₃) ₂	3	A	1.262	0.059
26	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(C ₂ H ₅) ₂	3	A	0.772	0.058
27	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^e	C ₄ H ₈ N ^b	3	A	1.093	0.023
28	OCH ₃	Ph	N(CH ₃) ₂	2	A	0.240	0.053
29	OCH ₃	Ph	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	2.222	0.021
30	OCH ₃	Ph	C ₄ H ₈ N ^b	2	A	16.132	0.121
31	OCH ₃	Ph	N(CH ₃) ₂	3	A	0.499	0.213
32	OCH ₃	Ph	N(C ₂ H ₅) ₂	3	A	1.638	0.025
33	OCH ₃	Ph	C ₄ H ₈ N ^b	3	A	1.555	0.018
34	OH	H	N(CH ₃) ₂	2	A	0.044	0.001
35	OH	H	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	0.624	0.002
36	OH	H	C ₄ H ₈ N ^b	2	A	0.079	—
37	OH	H	N(CH ₃) ₂	3	A	0.007	—
38	OH	H	N(C ₂ H ₅) ₂	3	A	0.106	0.001
39	OH	H	C ₄ H ₈ N ^b	3	A	0.018	—
40	OH	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(CH ₃) ₂	2	A	1.079	0.014

Compd.	R ₁	R ₂	A	n	Method	anti Ba ^{4a}	anti Ach ^a
41	OH	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	2.116	0.017
42	OH	sec-C ₄ H ₉ ^e	C ₄ H ₈ N ^b	2	A	3.192	0.013
43	OH	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(CH ₃) ₂	3	A	1.102	0.025
44	OH	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(C ₂ H ₅) ₂	3	A	1.794	0.732
45	OH	sec-C ₄ H ₉ ^e	C ₄ H ₈ N ^b	3	A	0.279	0.022
46	OH	Ph	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	0.312	0.022
47	OCOCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^e	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	3.327	0.041
48	OCOCH ₃	Ph	N(C ₂ H ₅) ₂	2	A	1.344	0.012

a) Papaverine·HCl depressed the contraction(50%) at 4×10^{-4} M BaCl₂=1. Ratio of papaverine·HCl vol of test sample showing the same effect is its antispasmodic activity. For anticholinergic activity, atropine sulfate which depressed the contraction at 1×10^{-6} M of Ach to the extent of 50%=1; the ratio between the test sample and the standard was measured as above.

b) C₄H₈N; pyrrolidino. c) C₅H₁₀N; piperidino.

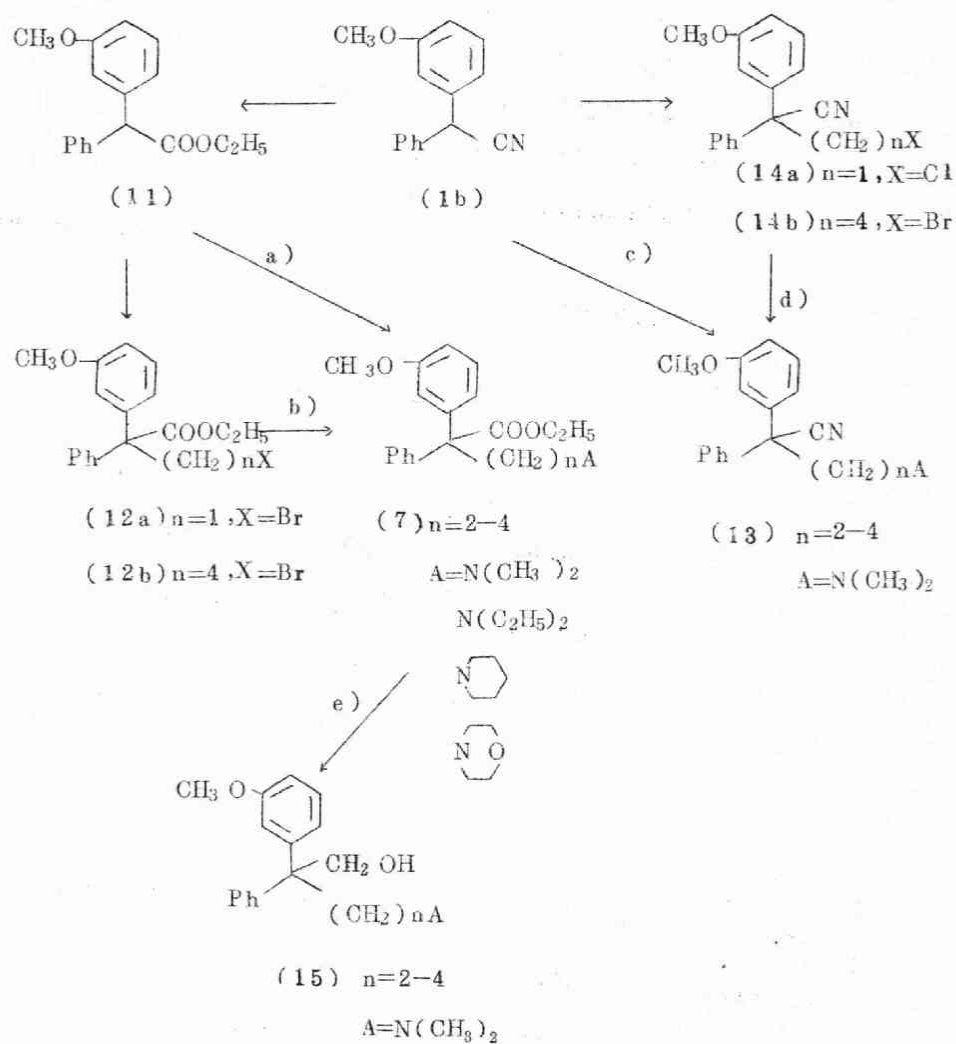
d) C₄H₈ON; morpholino. e) sec-C₄H₉; sec-Bu.

つぎに ethyl 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate 誘導体 (7) の合成を行なった。一般に (7) の合成法は, diphenylacetone nitrile と aminoalkyl halide を塩基の存在下に縮合させ, つぎに強条件下でニトリルの加水分解を行ない, その後エステル化する方法が用いられている。Zaugg⁵⁸⁾ らは ethyl diphenylacetate の α 位炭素は, 溶媒として dimethylformamide を用いた場合には水素化ナトリウムと反応して容易に carbanion になると報告している。著者は Zaugg らの方法を適用し, ethyl 2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (11) に aminoalkyl chloride を縮合させることを試み Chart 23 に示す方法で合成を行なった。

まず出発原料の ethyl 2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (11) は (1b) をアルカリ加水分解後, 濃硫酸触媒下 ethanol でエステル化して合成した。つぎに (11) は dimethylformamide 中水素化ナトリウムの存在下 60-70°C で aminoalkyl chloride を反応させ目的の ethyl 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (7) を得ることが出来た (a 法)。また (7) のメチレンの数が $n=1$ および $n=4$ の場合は, (11) に halogenoalkyl halide を a) と同様の条件で反応させて ethyl 2-halogenoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (12a, b) とし, ついで第 2 アミンを縮合させて (18) とした (b 法)。しかし (12a) ($n=1$) は種々の条件下に第 2 アミンとの縮合を検討したが, 原料回収に終わった。これは立体障害がその原因であると考えられる。つぎに 1-aminoalkyl-1-(3-methoxyphenyl)phenylacetone nitrile 誘導体 (13) は, (1b) と aminoalkyl chloride とを benzene 中ナトリウムアミドの存在下に縮合させて得た (c 法)。また (13) のメチレンの数が $n=1$ および $n=4$ の場合は, (1b) に halogenoalkyl halide を c) と同様の条件で反応させて一旦 (14a, b) とした後, 第 2 アミンを縮合させて得た (d 法)。しかし (14a) ($n=1$) は第 2 アミンと反応しなかった。この原因は (12a) の場合と同様に立体障害によるものと思われる。最後に 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)phenylethanol (15) はエステル (7) を水素化リチウムアルミニウムで還元することにより合成した。以上合成した化合物は IR スペクトル, NMR スペクトル

および元素分析により構造を確認した。

Chart 23

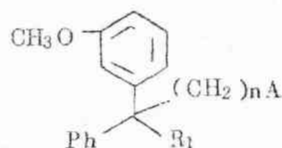


化合物(7), (13)および(15)はMagnus法⁵⁷⁾により鎮痙作用およびhot plate法により鎮痛作用を測定した。

その結果、鎮痙作用においては化合物 (7b), (7e) および (7k) が塩酸パペリンと同等の活性を示したが、抗アセチルコリン作用はすべての化合物が硫酸アトロピンに比較して著しく劣っていた。しかし鎮痛作用においては (7b), (7e), (7f), (7k), (7l) および (15b) の化合物に作用が認められ、とくに化合物 (7k) は強い作用を示した。

以上のように aminoalkyl 3-substituted phenylacetate 類 (6) には強い抗バリウム作用を示すものが認められた。また ethyl 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate 類 (7) およびその誘導体 (13), (15) の場合には鎮痙作用については見るべきものはなかったが、鎮痛作用については強い活性を示すものがあることを明らかにした。

Table 7. Syntheses and Pharmacology of Ethyl 2-Aminoalkyl-2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate and Its Analogs.



Compd.	R ₁	n	A	Method	anti Ba ^{++a}	anti Ach ^a	Analgetic act. ^b
7a	COOC ₂ H ₅	2	N(CH ₃) ₂	A	0.525	0.011	—
7b	COOC ₂ H ₅	2	N(C ₂ H ₅) ₂	A	1.032	0.019	++
7c	COOC ₂ H ₅	2	C ₆ H ₁₀ N ^c	A	1.001	0.009	++
7d	COOC ₂ H ₅	2	C ₄ H ₉ ON ^d	A	0.132	0.005	—
7e	COOC ₂ H ₅	3	N(CH ₃) ₂	A	0.493	0.032	—
7f	COOC ₂ H ₅	3	N(C ₂ H ₅) ₂	A	0.471	0.010	++
7g	COOC ₂ H ₅	3	C ₆ H ₁₀ N ^c	A	0.273	0.002	—

Compd.	R ₁	n	A	Method	anti Ba ^{++a}	anti Ach ^a	Analgetic act. ^b
7 h	COOC ₂ H ₅	3	C ₄ H ₈ ON ^d	A	0.224	0.003	—
7 i	COOC ₂ H ₅	4	N(CH ₃) ₂	B	0.801	0.009	—
7 j	COOC ₂ H ₅	4	N(C ₂ H ₅) ₂	B	0.415	0.011	—
7 k	COOC ₂ H ₅	4	C ₅ H ₁₀ N ^c	B	1.007	0.023	+++
7 l	COOC ₂ H ₅	4	C ₄ H ₈ ON ^d	B	0.396	0.016	+
13 a	CN	2	N(CH ₃) ₂	C	—	—	—
13 b	CN	3	N(CH ₃) ₂	C	0.598	0.009	—
13 c	CN	4	N(CH ₃) ₂	D	—	—	—
15 a	CH ₂ OH	2	N(CH ₃) ₂	E	—	—	—
15 b	CH ₂ OH	3	N(CH ₃) ₂	E	0.075	0.002	++
15 c	CH ₂ OH	4	N(CH ₃) ₂	E	—	—	—

a) Papaverine·HCl depressed the contraction(50%)at 4×10^{-4} M BaCl₂=1. Ratio of papaverine·HCl vol of the test sample showing the same effect is its antispasmodic activity. For anticholinergic activity, atropine sulfate which depressed the contraction at 1×10^{-6} M Ach to extent of 50%=1; the ratio between the test sample and the standard was measured as above.

b) Analgetic activity was examined by hot plate method in mice:+++ for the MED 25mg/kg; ++ for 25-50mg/kg; + for 50-100mg/kg; - for >100mg/kg.

c) C₅H₁₀N; piperidino.

d) C₄H₈ON; morpholino.

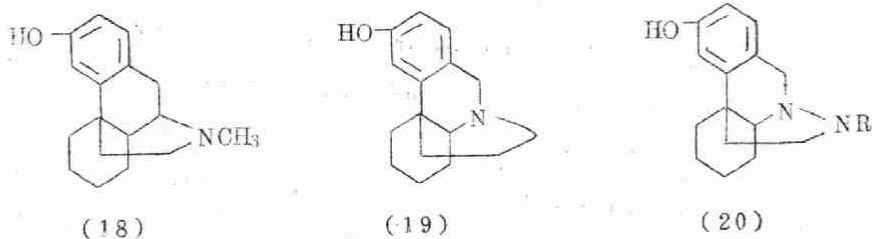
第3章 2,6-Methano-6-phenyl-2,3-benzo[g]diazocine,

2,7-Methano-7-phenyl-2,3-benzo[h]diazonine

および関連化合物の合成

著者は中枢神経系に作用する薬物，とくに鎮痛作用を有する薬物の探索を目的として本研究を行なった。総論でも述べたようにmorphineの基本骨格である3-hydroxy-N-methylmorphinan (18)²⁹⁻³¹⁾，また(18)の窒素原子の位置を9位に移動させた3-hydroxy-9-aza-des-N-morphinan (19)³²⁾，さらに(18)の9位にもう1個の窒素原子を導入した9-azamorphinan (20)³³⁻³⁵⁾には強い鎮痛作用が認められている。このようにmorphinan環において窒素原子の位置を移動すること，あるいはもう1個の窒素原子を導入することは薬理作用的に興味のある点である。すでに龜谷⁴⁰⁻⁴⁶⁾らおよび三橋⁴⁷⁻⁵⁴⁾らはbenzomorphinan環においてもう1個の窒素原子を導入したazabenzomorphinan 関連化合物の合成を報告している。

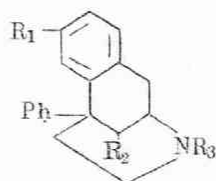
Chart 24



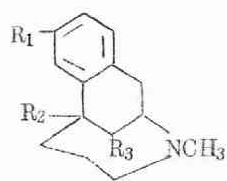
一方Walker³⁶⁾およびBlock^{37, 38)}らにより合成された6位にフェニル基を有する2,6-methano-6-phenyl-3-benzazocine (21)およびKugita³⁹⁾らにより合成された2,7-methano-3-benzazonine (22)にも強い鎮痛作用が認められている。著者は(21)および(22)の骨格にもう1個の窒素原子を導入した2,6-methano-6-phenyl-2,3-benzo[g]diazocine (23)，2,7-methano-7-phenyl-2,3-benzo[h]diazonine (24)の薬理作用に興味を持ち化合物(23)，(24)の合成を検討した。また(23)の部分骨格であるN-

[2-(3-methoxyphenyl)-2-phenyl]-N-methylpropyl hydrazine
(25) にも鎮痛作用を期待して合成を行なった。

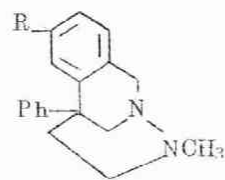
Chart 12



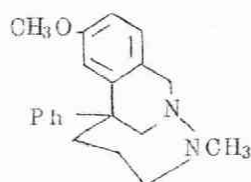
(21)



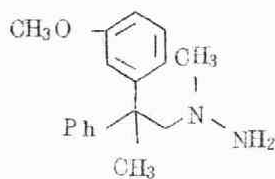
(22)



(23)



(24)

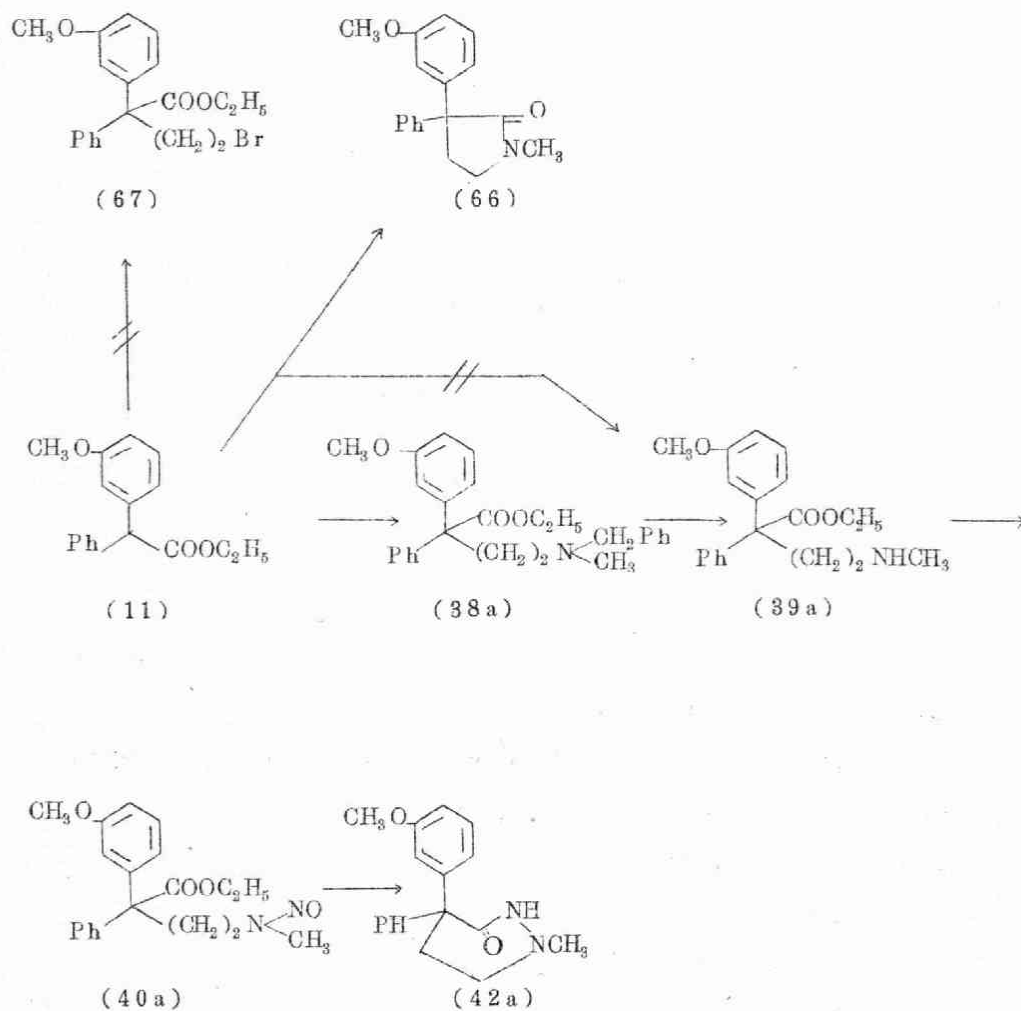


(25)

まず化合物 (23) の合成を行なった。すなわちエステル (11) と N-benzyl-N-methylaminoethyl chloride を水素化ナトリウムの存在下縮合させ、 mp 101-101.5 $^{\circ}$ のシュウ酸塩として ethyl 2-(N-benzyl-N-methylaminoethyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (38a) を得た。本品 (38a) の構造は、遊離塩基の IR スペクトル (liquid) にエステルカルボニルの吸収 (1720cm^{-1}) が見られること、およびシュウ酸塩の元素分析などから確認された。つぎに (38a) を 10% パラジウム-炭素触媒を用いて接触還元し、脱ベンジル化を行ない ethyl 2-(N-methylaminoethyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (39a) を得た。化合物 (39a) の構造は、

NMRスペクトル (CCl_4) に (38a) で見られたベンジル基のシグナルが消失していること、および IR スペクトル にエステルカルボニルの吸収 (1720cm^{-1}) が観察されることなどから確認された。なお (11) に *N*-methy laminoethyl chloride を縮合させ直接 (39a) を合成する試みは、分子内で脱エタノール

Chart 25



が起り閉環した 3-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-3-phenylpyrrolidin-2-one (66) が得られた。化合物 (66) の構造は、IR スペクトル (KBr) に 5 員環ラクタムの吸収 (1680cm^{-1}) が見られること、および元素分析値などから確認された。つぎに (39a) を亜硝酸ナトリウムでニトロソ化して (40a) とし、精製することなくつぎの反応に用いた。すなわちニトロソ体 (40a) を亜鉛末-酢酸で処理して還元的閉環を行ない、塩酸塩として mp 208-209° の無色針状晶の 1,4,5,6-tetrahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenylpyridazin-3(2H)-one (42a) を得た。化合物 (42a) の構造は、遊離塩基の IR スペクトルにラクタムカルボニルの吸収 (1640cm^{-1}) が見られることおよび NMR スペクトル (Fig. 1), 元素分析値から確認された。

なお (11) に dibromoethane を反応させ (67) とし、つぎに hydrazine を縮合させる方法は ethyl 2-(2-bromoethyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (67) が得られず不成功に終わった。

つぎに (42a) を無水 ether 中水素化リチウムアルミニウムで還元し、mp 86-875° の無色針状晶 (44a) を得た。化合物 (44a) の構造は、IR スペクトル (KBr) において (42a) に見られたラクタムの吸収が消失し、NMR スペクトルではピリダジン環の 3 位メチレンのシグナルが認められず、芳香核プロトン領域にベンゼン核プロトン以外の 1 プロトン分が増加していること、および元素分析値が $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ の組成を示すことから確認された。(44a) の生成は、(42a) が一旦 hexahydropyridazine 体 (43a) に還元された後、ただちに空気酸化されたものと考えられる。(44a) は塩酸酸性下、酸化白金触媒を用いて接触還元し、(43a) の塩酸塩に導びいたが結晶化しないため、N-アセチル体として構造を確認した。すなわち (43a) の塩酸塩を酢酸ナトリウムの存在下無水酢酸でアセチル化し、mp 108-109° の無色針状晶 (43c) を得た。本品 (43c) の構造は、IR スペクトルにアミドカルボニルの吸収 (1640cm^{-1}) が見られること、NMR スペクトル (Fig. 2) にはアセチル基のメチル基が 2.16 ppm に singlet で、ピリダジン環の 3 位メチレンが 2.90 ppm に singlet で認められることおよび元素分析値から確認された。つぎに (43a) は Pictet-

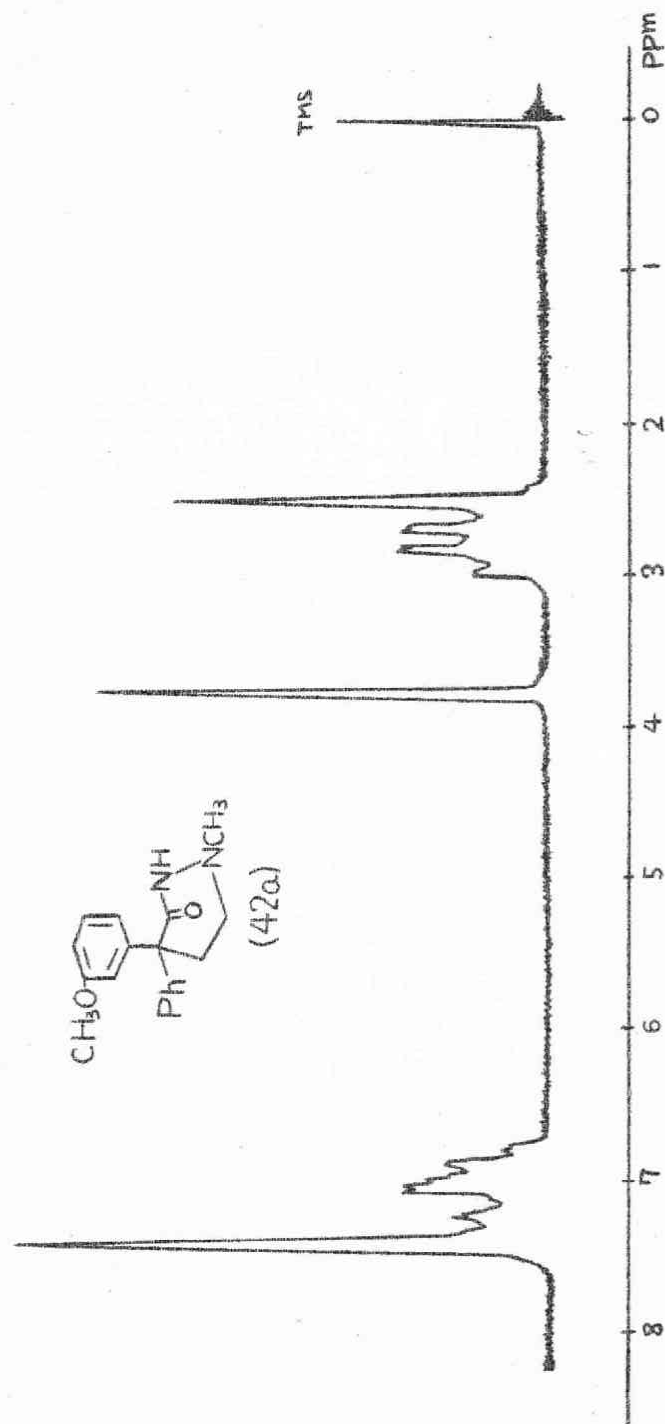
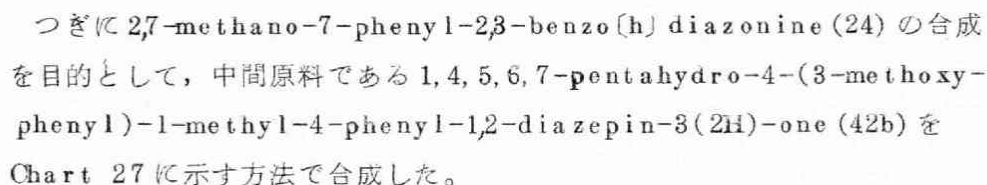


Fig. 1 NMR Spectrum of (42a)

Chart 26



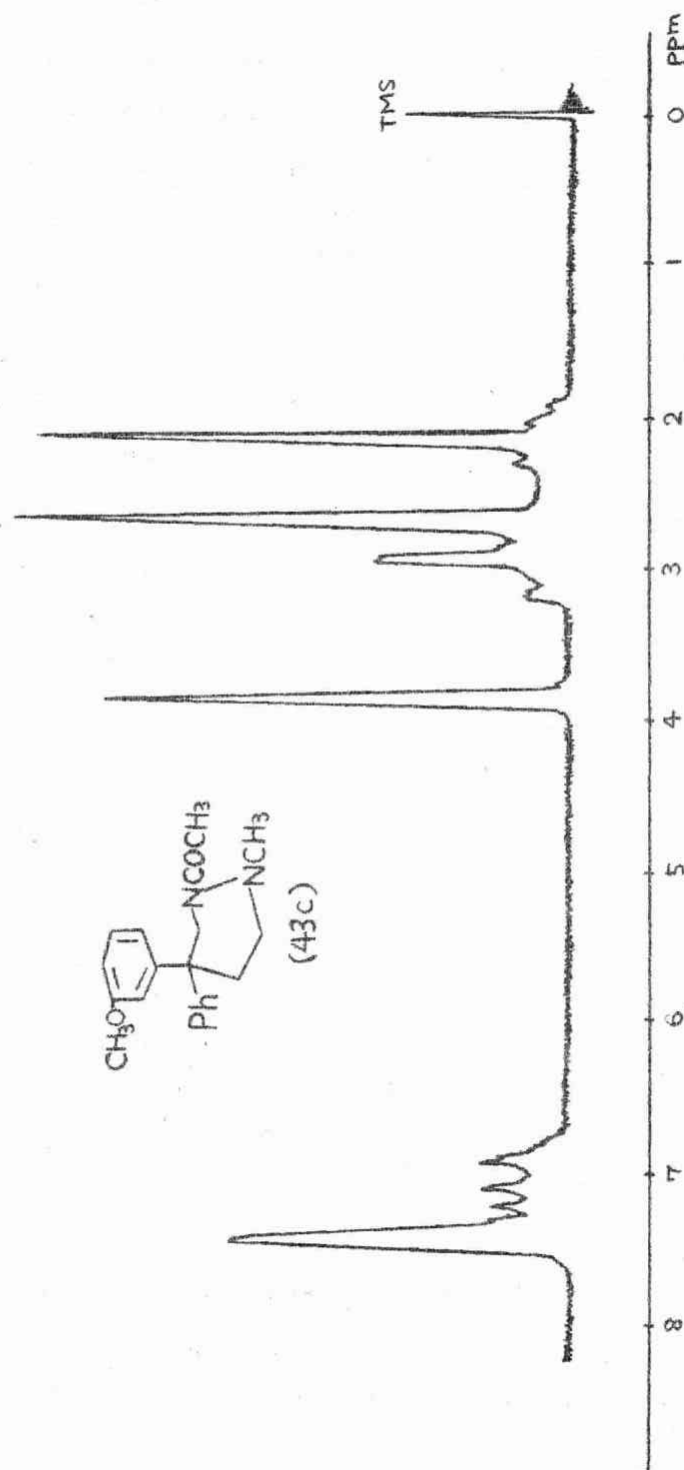


Fig. 2 NMR Spectrum of (43c)

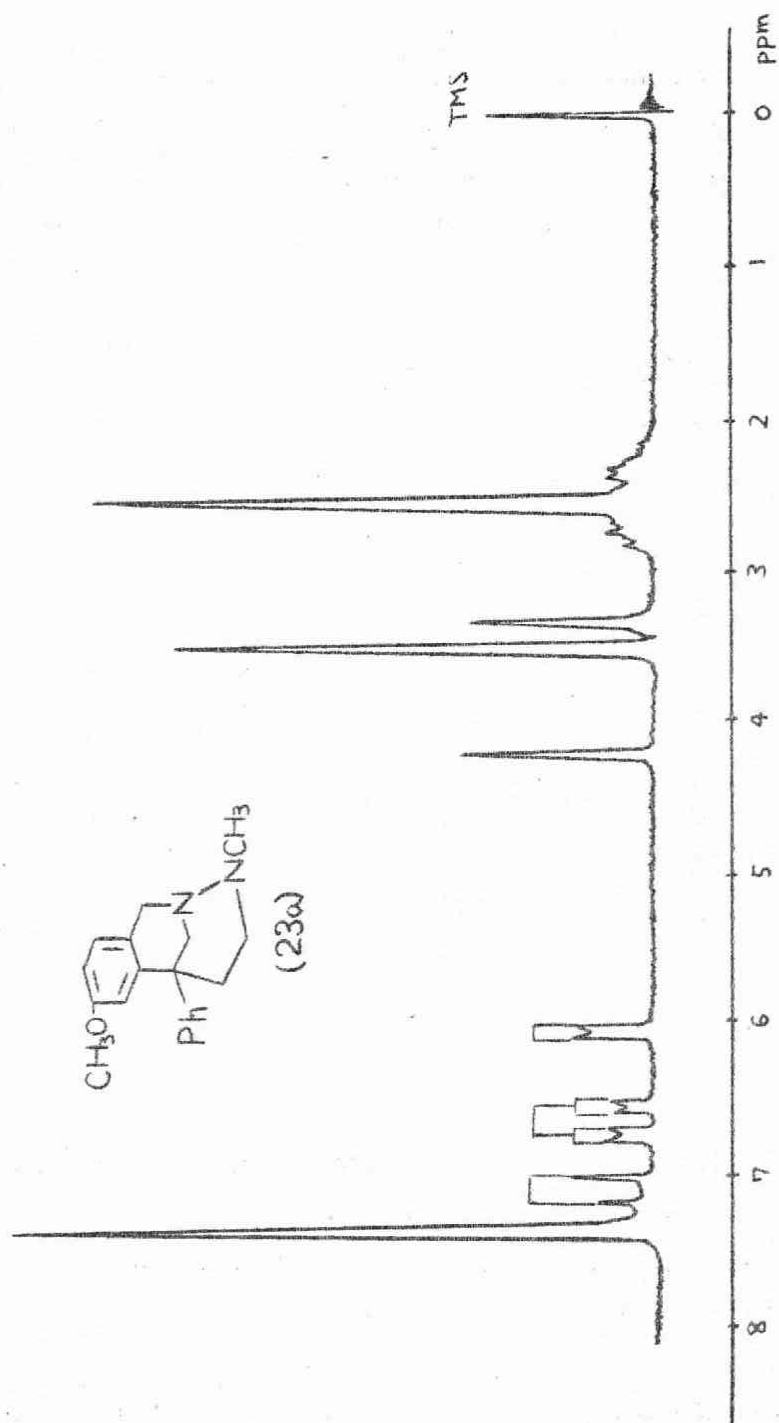
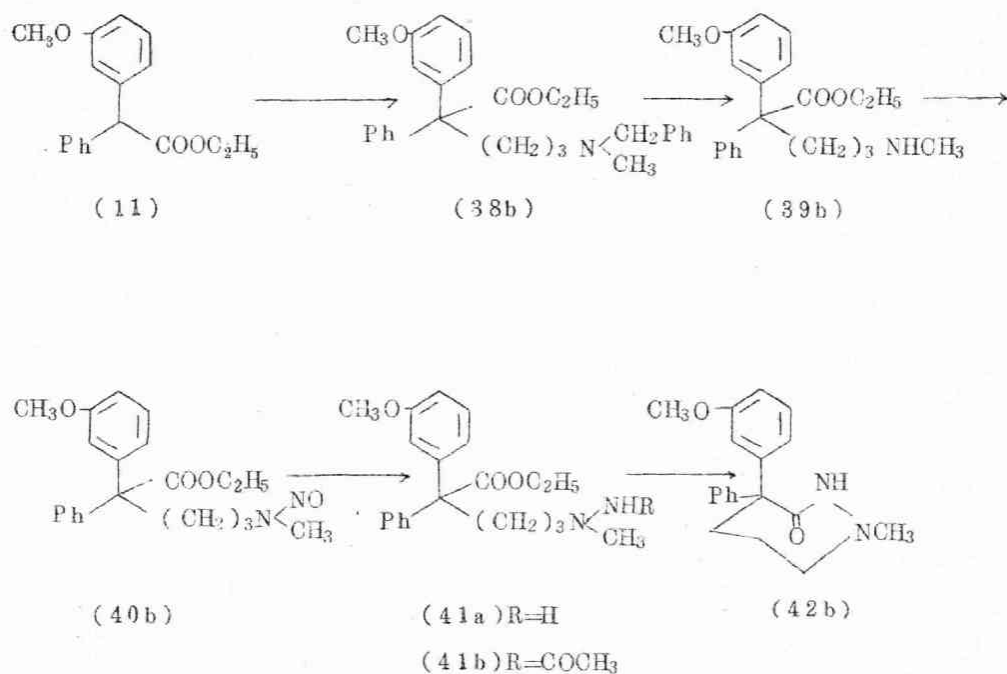


Fig. 8 NMR Spectrum of (23a)

まず(11)と3-(N-benzyl-N-methylamino)-1-chloropropaneを水素化ナトリウムの存在下に縮合させて ethyl 2-(3-(N-benzyl-N-methylamino)-1-propyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (38b) をシュウ酸塩として精製し, mp 113-114°の無色粉末を得た。本品(38b)の構造は, 遊離塩基のIRスペクトルにエステルカルボニルの吸収(1725 cm^{-1})が見られること, および元素分析値などから確認した。つぎに(38b)を15%パラジウム-炭素触媒を用いる接触還元で付して脱ベンジル化を行ない, ethyl 2-(3-(N-methylamino)-1-propyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (39b)を得た。本品(39b)の構造は, IRスペクトル(liquid)にエステルカルボニルの吸収(1725 cm^{-1})が見られること, およびNMRスペクトルにおいて(38b)に認められたベンジル基のsignalが消失したことより確認された。(39b)は常法に従い亜硝酸ナトリウムでニトロソ化して(40b)に誘導した。(40b)の構造は, NMRスペクトル(CCl_4)においてN-メチル基が2.78ppmに, N-メチレン基が4.02ppmにあらわれ(39b)と比べて低磁場にshiftしていること, および元素分析値から確認された。ニトロソ体(40b)を前記のpyridazine体(42a)の合成の場合と同様に亜鉛末-酢酸と処理して還元的閉環反応を試みたが, 閉環体(42b)は得られずにacetylhydrazine体(41b)を与えた。そこで(40b)を室温で亜鉛末-酢酸と処理し, 一旦hydrazine体(41a)とし, ついで210-220°で熔融反応に付し1,4,5,6,7-pentahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2-diazepin-3(2H)-one(42b)をmp 155-157°のモノ塩酸塩として得た。本品(42b)の構造は, 遊離塩基のIRスペクトルにラクタムカルボニルの吸収が 1625 cm^{-1} に, 第2アミンの吸収が 3240 cm^{-1} にそれぞれ見られること, 元素分析値およびNMRスペクトル(Fig.4)により確認された。

つぎに上記diazepinone体(42b)を用いて, 2,7-methano-7-phenyl-2,3-benzo(h)diazonine (24)の合成を検討した。まず(42b)を無水ether中水素化リチウムアルミニウムで還元し, ただちに塩酸塩として1,2,3,4,5,6,7-heptahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2-diazepine(43b)をmp 225-229°(decomp.)のモノ塩酸塩として得た。

Chart 27



本品 (43b) の構造は、IR スペクトルにおいて (42b) に認められたカルボニル基の吸収が消失したこと、NMR スペクトル (CF_3COOH) (Fig. 5) ではジアゼピン環の 3 位メチレンプロトンが 4.17 ppm に singlet として見られること、および元素分析値から確認された。(43b) の遊離塩基は空气中に放置すると酸化されて pentahydrodiazepine 体 (44b) となる。つぎに (43b) にホルマリン、塩酸による Pictet-Spengler 反応を行ない、塩酸塩として mp 193–195° の無色プリズム晶 (45) および mp 92–94° の無色針状晶 (46) を得た。前者 (45) の NMR スペクトル (CCl_4) (Fig. 6) に 3.73 および 4.46 ppm に $\text{C}_1\text{--H}_2$ が AB 型 quartet ($J = 16.5 \text{ Hz}$) として認められ、芳香核プロトンが ABX 型として、6.30 ppm

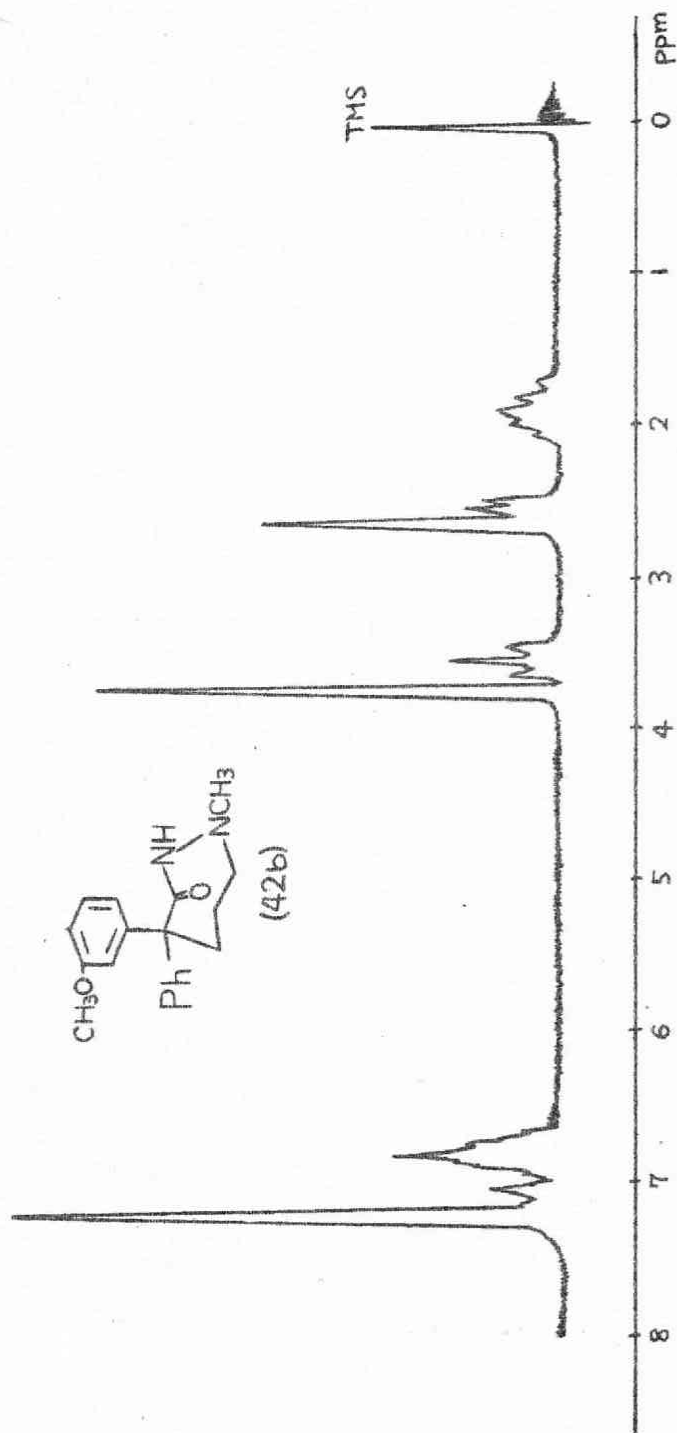
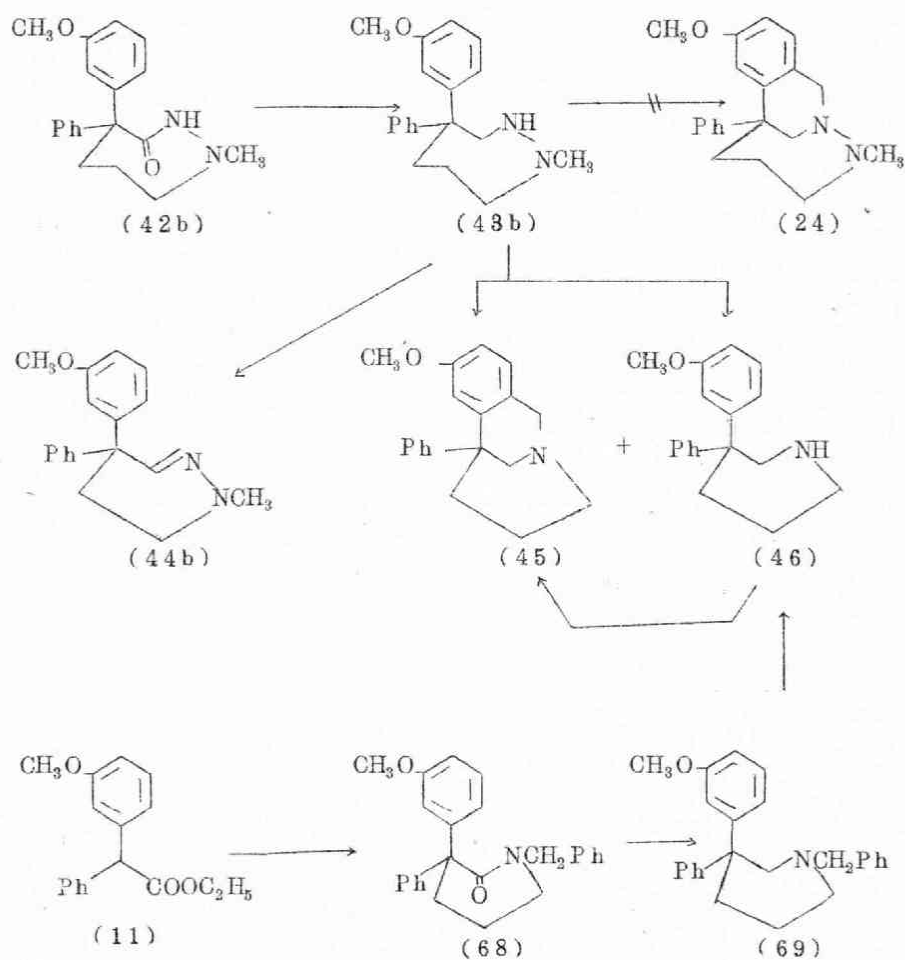


Fig. 4 NMR Spectrum of (42b)

C_7-H が doublet ($J=3\text{ Hz}$), 6.57 ppm に C_9-H が 一対の doublet ($J=8.3, 3.0\text{ Hz}$), $C_{10}-H$ が 6.90 ppm に doublet ($J=8.3\text{ Hz}$)と認められる。この事実は (45) がメトキシ基のパラ位に閉環していることを示しているが, N-メチル基に基づく signal は認められない。元素分析値は $C_{19}H_{21}ON \cdot HCl$ の組成を示すことから, (45) を (43b) より脱メチルアミノ化が起り, ついで閉環した 1,2,3,4,5,6,-hexahydro-8-methoxy-6-phenyl-2-

Chart 28

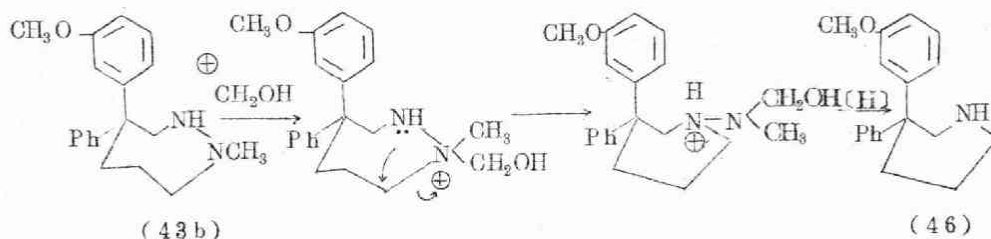


benzazocine (45) と推定した。また後者 (46) は、NMR スペクトルおよび元素分析値から (45) の前駆物質 3-(3-methoxyphenyl)-3-phenyl-piperidiae (46) と推定した。

化合物 (45), (46) の構造を確認するため Chart 28 に示す別途合成を行った。すなわち (11) と 3-(N-benzylamino)-1-chloropropane との縮合閉環により piperidinone 体 (68) を得た。本化合物 (68) の構造は、IR スペクトル (liquid) にラクタムカルボニルの吸収 (1640 cm^{-1}) が見られること、および元素分析値より確認された。(68) を無水 ether 中水素化リチウムアルミニウムで還元し N-benzylpiperidine 体 (69) とした。ここに得た (69) を 15% パラジウム-炭素触媒を用いて接触還元にし、脱ベンジル化を行ない (46) を得た。(46) をホルマリン、塩酸による Pictet-Spengler 反応により閉環して 2,6-methano-2-benzazocine (45) とした。ここに得られた標準品 (45), (46) は 1,2-diazepine 体 (43b) の Pictet-Spengler 反応で捕捉された化合物と IR スペクトルおよび融点が一致した。

(45) の生成機構については推定の域を出ないが、(43b) を塩酸と処理しても変化しないこと、(43b) の塩酸塩をホルマリンと処理すると薄層クロマトグラフィー上に脱メチルアミノ化した化合物 (46) のスポットが認められ、加熱すると (45) のスポットが生じる事実より、(43b) がホルマリンの親電子攻撃を受け一旦 4 級塩となり、環縮少後ホルマリンの還元性のために N-N 結合が開裂して (46) になるものと考えられる (Chart 29)。

Chart 29



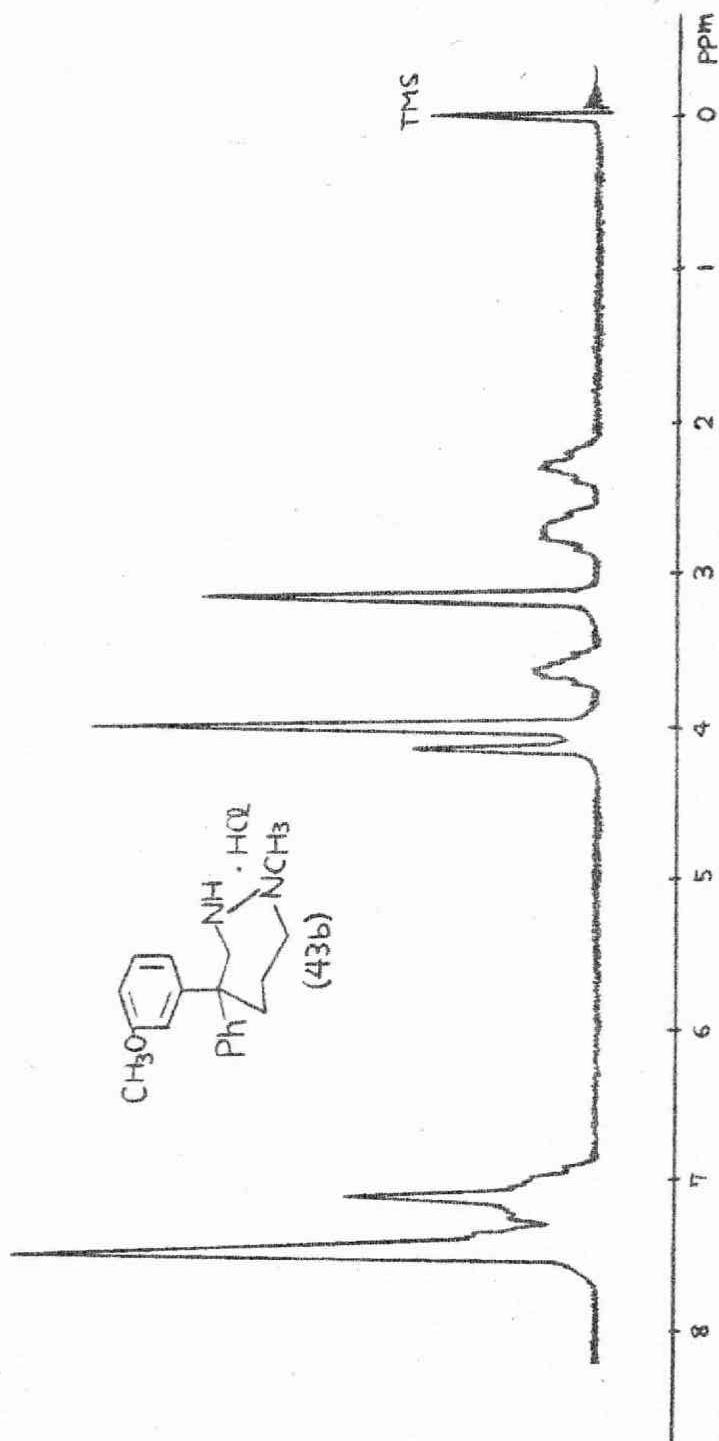


Fig.5 NMR Spectrum of (43b)

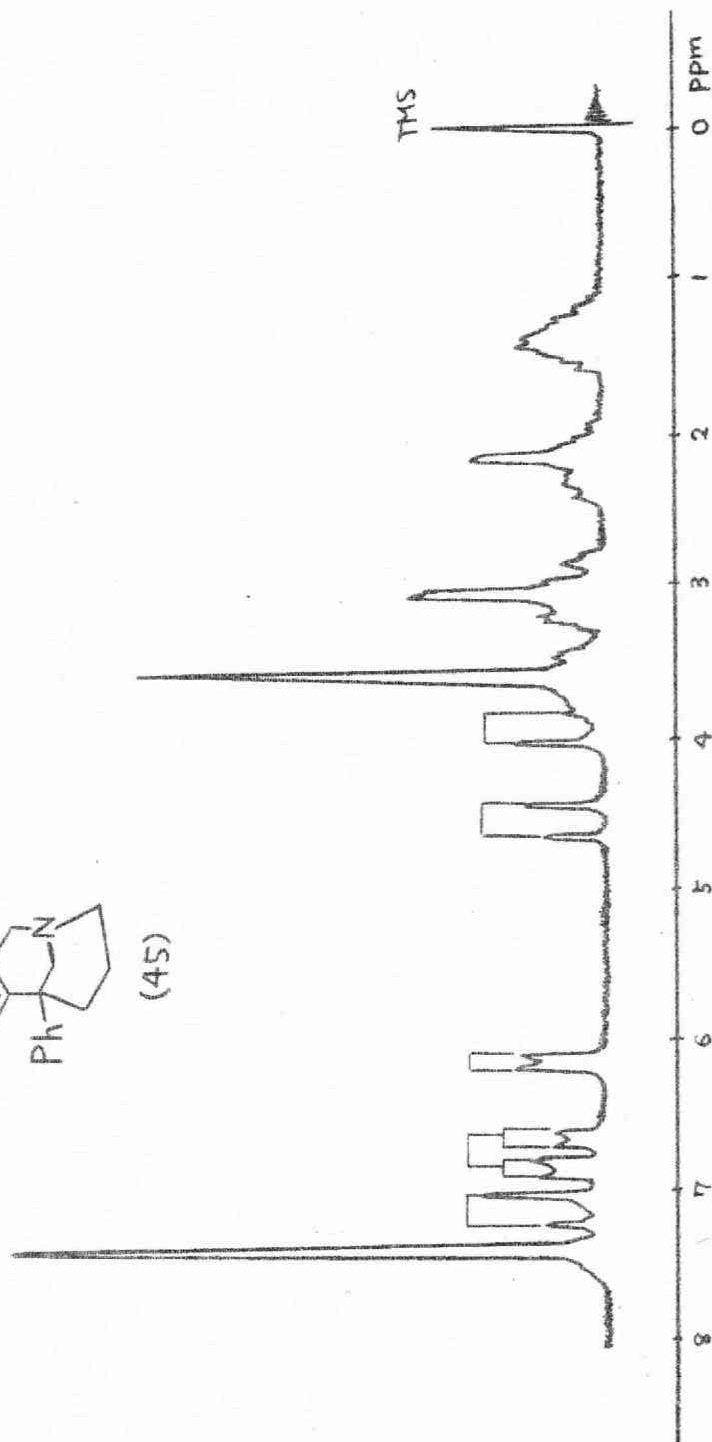
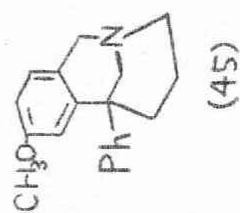


Fig. 6 NMR Spectrum of (45)

最後に 2,6-methano-6-phenyl-2,3-benzo[g] diazocine (23) の部分骨格である N-[2-(3-methoxyphenyl)-2-phenyl]-N-methylpropylhydrazine (25) の合成をつぎの 3 方法で検討した。

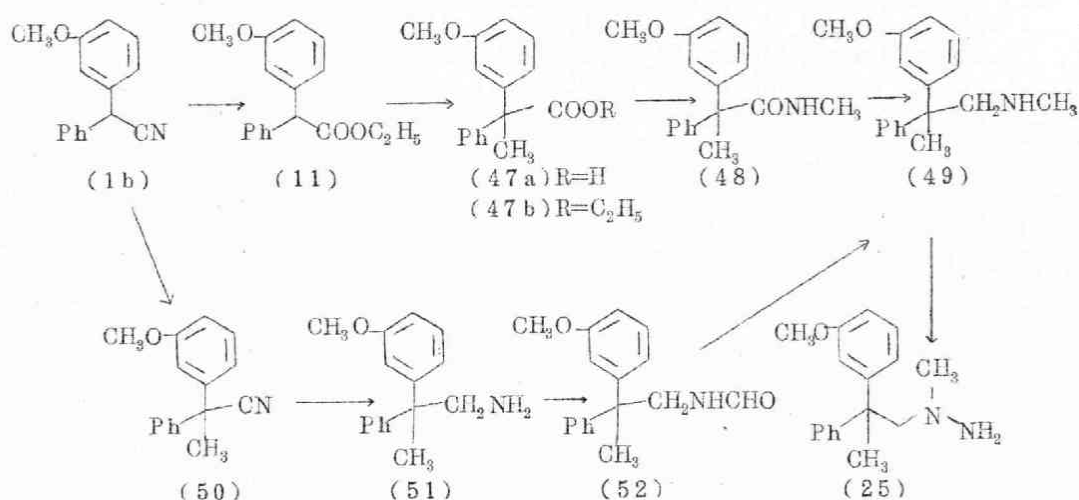
第 1 の方法はつぎのように検討した。まず (11) と methyl iodide を水素化ナトリウムの存在下反応させ ethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-phenylpropionate (47b) を得た。(47b) をアルカリ加水分解に付し, mp 86-89° の無色プリズム晶のカルボン酸 (47a) を得た。つぎに (47a) を塩化チオニルで酸クロリドとした後, これを精製することなく methylamine との Schotten-Baumann 反応に付し amide (48) とした。化合物 (48) の構造は, IR スペクトル (liquid) にアミドカルボニルの吸収 (1650 cm^{-1}) および第 2 アミンの吸収 (3350 cm^{-1}) が見られること, さらに元素分析値により確認された。つぎに (48) を無水 tetrahydrofuran 中水素化リチウムアルミニウムにより還元し, 2-(3-methoxyphenyl)-2-phenyl-N-methylpropylamine (49) の塩酸塩を mp 166-167.5° の無色針状晶として得た。つぎに常法に従い (49) を亜硝酸ナトリウムでニトロソ化後, Zimmer⁵⁹⁾ らの方法を適用し, 無水 ether 中水素化リチウムアルミニウムにより還元して目的とする hydrazine 体 (25) の塩酸塩を mp 87-89° の無色針状晶として得ることが出来た。本物質 (25) の構造は, 遊離塩基の NMR スペクトル (CCl_4) に C-メチル基が 1.72 ppm, N-メチレン基が 2.30 ppm さらに N-メチレン基が 3.27 ppm にそれぞれ singlet として見られること, および元素分析値から確認された。以上のように目的とする hydrazine 体 (25) を合成することが出来たが, (1b) より (49) まで 7 工程を要し, かつ収率も悪い。そこで (49) の改良合成法を検討した。

まず (1b) をナトリウムアミドの存在下に methyl iodide でメチル化して propionitrile (50) とし, (50) を Raney-Ni 触媒を用いて高圧接触還元し propylamine 体 (51) とした。ついで (51) をギ酸によりホルミル化して mp 94-95° の (52) を得た。本品 (52) の構造は, IR スペクトル (KBr) にホルミル基 (1675 cm^{-1}) の吸収が見られること, および元素分析値から確認された。ここに得られた (52) を無水 benzene — 無水 ether 混合媒中水素化リチウムアルミニウムで還元し (1b) より 26% の収率で (49) を得

ることが出来た。

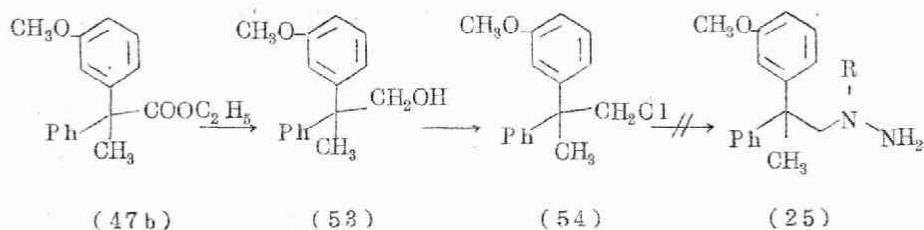
第2の方法としてChart 18に示す合成法を検討した。すなわち(47b)を無水 ether 中水素化リチウムアルミニウムにより還元してpropanol 体(53)とし、ついでbenzene 中塩化チオニルでクロル化して2-(3-methoxy-phenyl)-2-phenylpropyl chloride (54)を得た。この物質(54)はNMRスペクトルおよび元素分析により構造を確認した。ここに得られた(54)と

Chart 17



hydrazine 類の縮合を種々検討したが目的物を得ることには不成功に終わった。

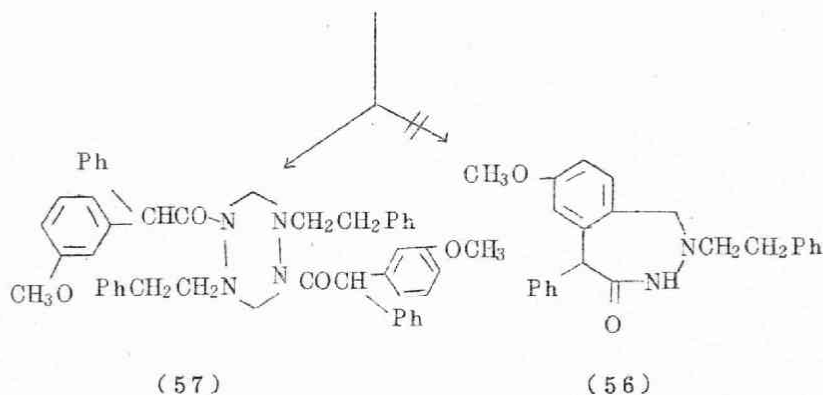
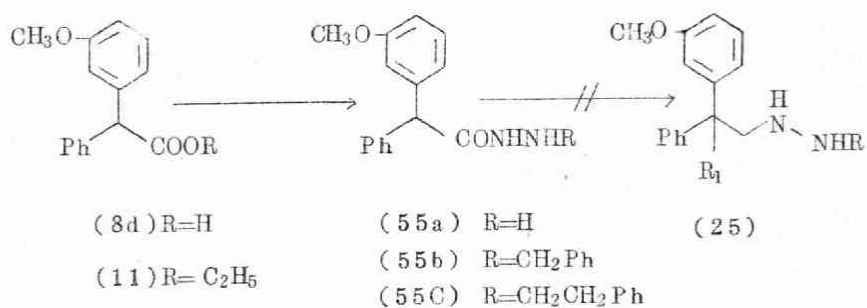
Chart 18



第3の方法としてはChart 19に示す合成法を検討した。まずカルボン酸(8d)またはそのエステル(11)とhydrazine類とを熔融反応に付し相当するhydrazide体(55a-c)を得た。化合物(55a-c)の構造は、IRスペクトルおよび元素分析値から確認された。化合物(55a-c)の水素化リチウムアルミニウムによる還元を検討したが、構造未知物質が得られ、目的とする(25)を単離することは出来なかった。

なお(55c)をホルマリンと処理した場合、期待されるbenzodiazepine体(56)は得られず、2分子のホルマリンと2分子の(55c)が縮合したhexahydrotetrazine誘導体(57)が得られた。本品(57)の構造は、IRスペクトルにアミドカルボニルの吸収(1660 cm^{-1})が見られること、元素分析値は $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_4$ の組成を示すこと、およびMassスペクトルは $m/e\ 744$ に

Chart 19



分子イオンピーク， m/e 372 に $\frac{1}{2}$ 分子イオンピークが認められることなどから確認された。

以上のように pyridazine 体 (43a) の Pictet-Spengler 反応により 2,6-methano-6-phenyl-2,3-benzo [g] diazocine (23) を合成することに成功した。また 1,2-diazepine 体 (43b) の Pictet-Spengler 反応では目的とする 2,7-methano-7-phenyl-2,3-benzo [h] diazonine (24) を得ることは出来ず，異常反応成績体である 2,6-methano-6-phenyl-2-benzacine (45) を単離した。最後に (23) の部分骨格である hydrazine 体 (25) の合成を 3 方法で検討し，nitrosamine の還元 (i 法) により目的物を合成することが出来た。

有機溶媒中における *o*-substituted halogenobenzene と acetonitrile および phenylacetonitrile との benzyne 反応を検討し、種々の有機溶媒中（アミン系溶媒として morpholine, piperidine, morpholine-triethylamine 混合溶媒，エーテル系溶媒として tetrahydrofuran, dioxane）で反応が進行すること、acetonitrile の場合は morpholine-triethylamine (2:1 v/v) 溶媒中で最高 25.2% の収率で 3-methoxyphenylacetonitrile (1a) が得られ、また phenylacetonitrile の場合は tetrahydrofuran を溶媒として用いると比較的好収率 (20-58%) で 1-(3-substituted phenyl) phenylacetonitrile (1b, d, f, h) が得られることが判明した。また生成物がオルトおよびメタ体の混合物である (1e, f, g, h) および (3h) については、ガスクロマトグラフィーによりその生成比を求め、 $R_1 = \text{CH}_3$ ではほぼ *ortho* : *meta* = 1 : 1, $R_1 = \text{Cl}$ の場合は *ortho* : *meta* = 1 : 4 の比で生成していることが判明した。また *N*-alkyl-morpholine (alkyl = CH_3 , C_2H_5 , *n*- C_3H_7 , CH_2Ph), *N*, *N*'-dimethylpiperazine のような脂環式第 3 アミンは benzyne 中間体と反応してベンゼン核にモノアルキルアミノ化が起こり、*N*-monoalkylaniline (4) が生成することを明らかにした。

さらに benzyne 反応により容易に得られる 3-methoxyphenylacetonitrile 類 (1) を出発原料とする薬理活性物質の探索を目的として、まず鎮痙作用を期待し、ベンゼン核のメタ位にメトキシル基、ヒドロキシル基あるいはアセトキシル基を有する aminoalkyl 3-substituted phenylacetate (6) 48 種、および ethyl 2-aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl) phenylacetate (7) とその関連化合物 18 種の合成を行なった。(6) の場合、抗バリウム作用は約半数の化合物が塩酸パパベリンより強い作用を示し、とくに No. 7, 13, 30 は 10 倍以上の効力を有していた。しかし抗アセチルコリン作用についてはいずれの化合物も硫酸アトロピンに比較して劣っていた。また化合物 (7) の場合は、鎮痙作用には見るべきものは無かったが、その構造より期待される鎮痛作用については (7b, c, f, k), (15b) に認められ、

とくに (7k) は 25 mg/kg 以下で作用を有することが判明した。

さらに鎮痛作用を有する薬物の探索を目的として 2,6-methano-6-phenyl-2,3-benzo (g) diazocine (23) および 2,7-methano-7-phenyl-2,3-benzo (h) diazonine (24) の合成を検討した。1-(3-methoxyphenyl) phenylacetonitrile (1b) を出発原料とし数工程を経て 1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenylpyridazine (43a) および 1,2,3,4,5,6,7-heptahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2-diazepine (43b) を合成した。これらの化合物を用い、それぞれホルマリン、塩酸による Pictet-Spengler 反応を行ない (43a) からは 1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-8-methoxy-3-methyl-6-phenyl-2,3-benzo (g) diazocine (23a) を得た。本化合物は 47% 臭化水素酸と加熱処理することにより 8-hydroxy 体 (23b) を合成することが出来た。(43b) の場合は、目的とする 2,7-methano-7-phenyl-2,3-benzo (h) diazonine (24) は得られず、(43b) より脱メチルアミノ化後閉環した 1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-methoxy-6-phenyl-2-benzazocine (45) およびその前駆物質である 3-(3-methoxyphenyl)-3-phenyl-piperidine (46) を単離するのみであった。

最後に化合物 (23) の部分骨格である N-(2-(3-methoxyphenyl)-2-phenyl)-N-methylpropyl hydrazine (25) の合成法を検討した。すなわち i) nitroso 誘導体の還元, ii) hydrazine と alkyl halide との縮合, iii) hydrazide の還元の方法を検討し、i) 法により目的の hydrazine 体 (25) を合成することが出来た。

第 4 章 実 験 の 部

第 1 節 第 1 章 の 実 験

ガスクロマトグラフィーは日立 K-23 型および日本電子 JGC-750 型を用い, 使用カラムは 10% PEG-Succinate on Celite 545, 5% OV-17 on Gas chrom Q および 30% Apiezon Grease L on Celite 545 を使用した。

またオルトおよびメタ体の標準品は文献⁶⁰⁻⁶³⁾ に準じて合成した。

3-Methoxyphenylacetonitrile(1a) a) Morpholine 30mℓ および NaNH₂ 15.4 g の混液に acetonitrile 11.6 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて室温で 3 hr 攪拌。反応終了後, 過剰の NaNH₂ を水で分解し ether 抽出。抽出液を 20% HCl で塩基性物質を抽出後, ether 層を水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去。残留物を減圧蒸留に付し, bp₂ 116-119° の (1a) 1.6 g (15.6%) を淡黄色液体として得。本品は標準品⁹⁾ の IR スペクトルと完全に一致した。

さらに 20% HCl 溶液を 30% NaOH でアルカリ性として ether 抽出。抽出液を水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を減圧蒸留に付し, 3-methoxy-1-morpholinobenzene(3b) 6.9 g (51.1%) を bp_{0.5} 140-145° の無色液体として得。picrate, mp 195-196°。文献⁶⁴⁾ 記載の 3-methoxy-1-morpholinobenzene の picrate に融点一致。

b) Piperidine 100mℓ および NaNH₂ 27.4 g の混液に acetonitrile 14.4 g, ついで o-chloroanisole 25 g を加えて室温で 5 hr 攪拌。反応液は前記と同様の処理を行ない bp₁ 110-120° の 3-methoxyphenylacetonitrile(1a) 0.5 g (2.6%) および bp_{0.5} 130-135° の 3-methoxy-1-piperidinobenzene(3a) 17.1 g (52.1%) を得。picrate, mp 159-160°。文献⁶⁴⁾ 記載の 3-methoxy-1-piperidinobenzene の picrate に融点一致。

c) Morpholine 30 ml, triethylamine 30 ml および NaNH_2 15.4 g の混液に acetonitrile 11.6 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて 40–45° で 4 hr 攪拌。反応液は前記と同様に処理し痕跡の (1a) および bis(3-methoxyphenyl)acetonitrile (2a) 0.3 g (1.7%), さらに (3b) 6.1 g (44.4%) を得。これらの化合物は標準品の IR スペクトルと完全に一致した。

d) Morpholine 40 ml, triethylamine 20 ml および NaNH_2 15.4 g の混液に acetonitrile 11.6 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて 30–40° で 4 hr 攪拌。反応液は前記と同様に処理し, (1a) 2.6 g (25.2%), (2a) 0.35 g (3.9%) および (3b) 6.3 g (45.5%) を得。

e) Tetrahydrofuran (以下 THF と略す) 70 ml および NaNH_2 9.6 g の混液に acetonitrile 5.8 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて室温で 12 hr 攪拌。反応液を前記と同様に処理し, (1a) 0.63 g (6.1%) および (2a) 1.2 g (13.4%) を得。塩基性物質として 3-methoxyaniline (3d) 0.8 g (9.2%) を得た。本品の塩酸塩は標準品の IR スペクトルと完全に一致した。

f) Dioxane 70 ml および NaNH_2 9.6 g の混液に acetonitrile 5.8 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて室温で 2 hr, さらに 5 hr 加熱還流。反応液は前記と同様に処理し痕跡の (1a), (2a) 0.7 g (5.5%) および (3d) 0.3 g (3.5%) を得。

g) N-Methylmorpholine 20 ml および NaNH_2 8.2 g の混液に acetonitrile 5.8 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて 3 hr 加熱還流。反応液は前記と同様に処理し痕跡の (1a) および (2a) 1 g (11.1%) を得。20% HCl 溶液を常法処理し, bp₃ 130–135° の 3-methoxy-N-methylaniline (3c) 3.2 g (40.0%) を黄色液体として得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 3420 (NH). NMR (δ in CDCl_3): 2.74 (3H,

singlet, NCH_3), 3.72 (3H, singlet, OCH_3), 6.05–7.30 (4H, multiplet, aromatic protons). 本品の塩酸塩は EtOH-ether より再結晶し mp 113–115° の無色針状晶となる。Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON} \cdot \text{HCl}$: C, 57.67; H, 7.39; N, 8.08. Found: C, 57.55; H, 7.45; N, 8.12.

本品は N-formyl-3-methoxyaniline の LiAlH_4 還元で得られた標準品と IR スペクトルが一致した。

1-(3-Methoxyphenyl)phenylacetoneitrile(1b) a) Morpholine 50 ml, triethylamine 25 ml および NaNH_2 9.6 g の混液に phenylacetoneitrile 16.4 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて 28–35° で 5 hr 攪拌。反応液は前記と同様に処理し, bp₂ 162–165° (Lit.¹⁰), bp₁ 152–154° の (1b) 4.2 g (26.7%) を淡黄色粘調液として得。本品は標準品の IR および NMR スペクトルと一致した。20% HCl 溶液は前記と同様に処理し (3b) 6.2 g (45.3%) を得。

b) THF 60 ml および NaNH_2 9.6 g の混液に phenylacetoneitrile 16.4 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて 4 hr 攪拌下還流。反応液は前記と同様に処理し, (1b) 8.6 g (54.8%) を得。

c) Dioxane 60 ml および NaNH_2 9.6 g の混液に phenylacetoneitrile 16.4 g, ついで o-chloroanisole 10 g を加えて 4 hr 攪拌下還流, 反応液は前記と同様に処理し, (1b) 4.3 g (27.4%) を得。

3-Benzoyloxyphenylacetoneitrile(1c) Morpholine 40 ml, triethylamine 20 ml および NaNH_2 15.4 g の混液に acetonitrile 11.6 g, ついで 2-benzoyloxy-1-chlorobenzene 15.4 g を加えて 35–40° で 6 hr 攪拌。反応液は前記と同様に処理し, bp₁ 170–175° (Lit.¹⁰), bp₃ 188–190° の (1c) 0.4 g (2.6%) を淡黄色粘調液として得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 2250 (C≡N). NMR (δ in CDCl_3)

: 3.55 (2H, singlet, CH_2CN), 4.91 (2H, singlet, OCH_2Ph), 6.58–7.35 (9H, multiplet, aromatic protons). 20% HCl 溶液は前記と同様に処理し, $\text{bp}_{0.1}$ 180–185° の 3-benzyloxy-1-morpholinobenzene (3e) 7.4 g (40.7%) を得。NMR (δ in CDCl_3): 2.99 (4H, triplet, CH_2NCH_2), 3.74 (4H, triplet, CH_2OCH_2), 4.92 (2H, singlet, OCH_2Ph), 6.20–7.37 (9H, multiplet, aromatic protons). 本品の塩酸塩は EtOH–ether より再結晶し mp 173–174.5° の無色針状晶となる。Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$: C, 66.75; H, 6.60; N, 4.58. Found: C, 66.92; H, 6.90; N, 4.61.

1-(3-Benzyloxyphenyl)phenylacetonitrile (1d) THF 80 ml および NaNH_2 9.6 g の混液に phenylacetonitrile 16.4 g, ついで 2-benzyloxy-1-chlorobenzene 15.4 g を加えて 4 hr 攪拌還流。反応液を前記と同様に処理し, $\text{bp}_{0.1}$ 200–205° の (1d) 12.4 g (58.5%) を淡黄色粘調液として得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$). NMR (δ in CDCl_3): 4.87 (2H, singlet, OCH_2Ph), 4.87 (1H, singlet, CHCN), 6.59–7.39 (14H, multiplet, aromatic protons).

A Mixture of 3-Chlorophenylacetonitrile and 2-Chlorophenylacetonitrile (1e) Morpholine 40 ml, triethylamine 20 ml および NaNH_2 14.1 g の混液に acetonitrile 11.5 g, ついで 1,2-dichlorobenzene 10.3 g を加えて 35–40° で 4 hr 攪拌。反応液を前記と同様に処理し, bp_1 95–97° の (1e) 0.6 g (5.7%) を淡黄色液体として得。Beilstein test 陽性。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$). NMR (δ in CDCl_3): 3.63 (1.6H, singlet, CH_2CN , 3-chloro derivative), 3.73 (0.4H, singlet, CH_2CN , 2-chloro derivative), 7.10–7.40 (4H, multiplet, aromat-

ic protons).

A Mixture of 1-(3-Chlorophenyl)phenylacetonitrile and 1-(2-Chlorophenyl)phenylacetonitrile(1f) THF 80 ml および NaNH_2 9.6 g の混液に phenylacetonitrile 16.4 g, ついで 1,2-dichlorobenzene 10.3 g を加えて 4 hr 攪拌下還流。反応液を前記と同様に処理し, bp₁ 161–164° の (1f) 3.3 g (20.6%) を黄色粘調液として得。Beilstein test 陽性。IR ν ^{liquid} _{max} cm^{-1} : 2230 (C≡N)。NMR (δ in CDCl_3): 4.95 (0.75 H, singlet, CHCN , 3-chloro derivative), 5.53 (0.25 H, singlet, CHCN , 2-chloro derivative) 6.93–7.37 (9H, multiplet, aromatic protons).

A Mixture of 2-Methylphenylacetonitrile and 3-Methylphenylacetonitrile(1g) Morpholine 50 ml, triethylamine 25 ml および NaNH_2 17.1 g の混液に acetonitrile 13.1 g, ついで 2-chlorotoluene 10 g を加えて 35–40° で 4 hr 攪拌。反応液を前記と同様に処理し, bp₃ 94–96° の (1g) 1.5 g (15.2%) を無色液体として得。IR ν ^{liquid} _{max} cm^{-1} : 2230 (C≡N)。NMR (δ in CDCl_3): 2.17 (1.5 H, singlet, CH_3 , 2-methyl derivative), 2.20 (1.5 H, singlet, CH_3 , 3-methyl derivative), 3.40 (1H, singlet, CH_2CN , 2-methyl derivative), 3.43 (1H, singlet, CH_2CN , 3-methyl derivative), 6.77–7.23 (4H, multiplet, aromatic protons).

20% HCl 溶液を前記と同様に処理し, bp₃ 114–116° の (3f) 6.2 g (47.1%) を無色粘調液として得。本品は 30% Apiezone Grease L on Celite 545 カラムを使用するガスクロマトグラフィーにより分離し, 第1流出部より 2-methyl-1-morpholinobenzene を得。

NMR(δ in CDCl_3) : 2.28(3H, singlet, CH_3), 2.82(4H, triplet, CH_2NCH_2), 3.80(4H, triplet, CH_2OCH_2), 6.29–7.35(4H, multiplet, aromatic protons). 本品の塩酸塩は EtOH-ether より再結晶し, mp 185–186° の無色針状晶となる。Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON} \cdot \text{HCl}$: C, 62.08 ; H, 7.58 ; N, 6.59. Found : C, 62.12 ; H, 7.65 ; N, 6.60.

第2流出部より 3-methyl-1-morpholinobenzene を得。本品は pet. ether より再結晶し, mp 40.5–42° の無色プリズム晶となる。NMR(δ in CDCl_3) : 2.30(3H, singlet, CH_3), 3.09(4H, triplet, CH_2NCH_2), 3.82(4H, triplet, CH_2OCH_2), 6.55–7.35(4H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}$: C, 74.50 ; H, 8.52 ; N, 7.90. Found : C, 74.65 ; H, 8.61 ; N, 7.92.

A Mixture of 1-(2-Methylphenyl)phenylacetonitrile and 1-(3-Methylphenyl)phenylacetonitrile(1h) THF 60ml および NaNH_2 9.6g の混液に phenylacetonitrile 16.4g, ついで 2-chlorotoluene 8.9g を加えて 4 hr 攪拌下還流。反応液を前記と同様に処理し, bp 141–143° の(1h) 7g (48.9%) を淡黄色粘調液として得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 2230(C \equiv N). NMR(δ in CDCl_3) : 2.20(0.7H, singlet, CH_3 , 2-methyl derivative), 2.24(2.3H, singlet, CH_3 , 3-methyl derivative), 497(0.75H singlet, CHCN 3-methyl derivative), 521(0.25H, singlet, CHCN , 2-methyl derivative), 688–7.39(9H, multiplet, aromatic protons).

N-Methylaniline(4a) a) N-Methylmorpholine 20g および NaNH_2 5.9g の混液に攪拌下還流しつつ bromobenzene 15.7g を滴下する。滴下後 4 hr 攪拌下還流を続ける。反応終了後過剰の NaNH_2 を sat. NH_4Cl 水溶液で分解, さらに水を加えて ether 抽出。有機層を

10% HCl 水溶液で抽出し、塩酸層を10% NaOH でアルカリ性として ether 抽出。抽出液を水洗、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を留去。残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃ で溶出して前半の溶出部より (4a) 1.37 g (12.8%) を淡黄色液体として得。本品は標準品の IR および NMR スペクトルと一致した。後半の溶出部より 2-(N-methyl-N-phenyl) aminoethanol (5a) 1.98 g (13.1%) を淡黄色液体として得。NMR (δ in CCl₄): 2.68 (3H, singlet, NCH₃), 3.08 (2H, triplet, NCH₂CH₂OH), 3.38 (2H, triplet, NCH₂CH₂OH), 6.10–6.81 (5H, multiplet, aromatic protons). 本品は標準品⁶⁵⁾の IR および NMR スペクトルと一致した。

b) N-Methylmorpholine 12.8 g および NaNH₂ 5 g の混液に攪拌下還流しつつ bromobenzene 10 g を滴下する。以下 a) と同様に処理し、(4a) 0.91 g (13.4%) および (5a) 1.33 g (13.8%) を得。

c) N-Methylmorpholine 25 g および NaNH₂ 10 g の混液に攪拌下還流しつつ bromobenzene 10 g を滴下する。以下 a) と同様に処理し、(4a) 2.23 g (32.8%) および (5a) 2.07 g (21.6%) を得。

N-Ethylaniline (4b) N-Ethylmorpholine 25 g および NaNH₂ 8.4 g の混液に攪拌下還流しつつ bromobenzene 8.5 g を滴下。滴下後 4 hr 攪拌下還流する。反応終了後常法処理し、得られる粗生成物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃ で溶出し、前半の溶出部より (4b) 1.6 g (24.4%) を淡黄色液体として得。本品の塩酸塩は EtOH-ether より再結晶し、mp 174–177° の無色針状晶となる。本品は標準品の IR スペクトルおよび mp 共に一致した。

後半の溶出部より 2-(N-ethyl-N-phenyl) aminoethanol (5b) 1.1 g (12.4%) を淡黄色液体として得。NMR (δ in CCl₄): 1.12 (3H, triplet, CH₂CH₃), 3.41 (2H, quartet, CH₂CH₃), 3.43

(2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.78 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.55–7.41 (5H, multiplet, aromatic protons). 本品の picrate は EtOH–ether より再結晶し, mp 103.5–104° の黄色プリズム晶となる。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$: C, 48.73; H, 4.60; N, 14.21. Found: C, 48.62; H, 4.56; N, 14.05.

N–n–Propylaniline(4c) N–n–Propylmorpholine 28 g および NaNH_2 8.4 g の混液に攪拌下還流しつつ bromobenzene 8.5 g を滴下。滴下後 4 hr 攪拌下還流する。反応終了後常法処理し, 粗生成物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 で溶出し, 前半の溶出部より (4c) 1.6 g (21.9%) を淡黄色液体として得。本品の塩酸塩は EtOH–ether より再結晶し, mp 145–147° の無色針状晶となり, IR スペクトルおよび mp 共に標準品と一致した。

後半の溶出部より 2–(N–n–propyl–N–phenyl)aminoethanol (5c) 0.3 g (3.2%) を黄色液体として得。NMR (δ in CCl_4): 0.91 (3H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.60 (2H, sextet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.31 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.46 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.75 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.55–7.43 (5H, multiplet, aromatic protons). 本品は Wilson⁶⁷⁾ の方法に準じて合成した標準品の IR および NMR スペクトルと一致した。

N–Benzylaniline(4d) N–Benzylmorpholine 18 g および NaNH_2 4 g の混液に攪拌下 145–155° で bromobenzene 4 g を滴下し, 4 hr 同温度で攪拌。反応終了後常法処理し, 粗生成物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し CHCl_3 で溶出し, 第1溶出部より (4d) 0.9 g (19.4%) を得。この塩酸塩は EtOH より再結晶し, mp 212–214° の無色板状晶となり, 標準品の IR スペクトルおよび mp と一致した。

第2溶出部より N–benzyl–N–(2–vinylloxyethyl) aniline (61) 0.7 g (12.1%) を得。本品は EtOH より再結晶し, mp 88–89.5°

の無色プリズム晶となる。NMR (δ in CCl_4): 2.05–2.62 (2H, multiplet, NCH_2CH_2), 3.30–4.02 (4H, multiplet, $\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$), 3.85 (2H, singlet, NCH_2Ph), 4.48–4.95 (1H, multiplet, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.35–7.40 (10H, multiplet, aromatic protons). Mass m/e : 253 (M^+). Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ON}$: C, 80.57; H, 7.56; N, 5.53. Found: C, 80.23; H, 7.20; N, 5.71.

第3溶出部より2-(N-benzyl-N-phenyl)aminoethanol(5d) 0.4g (6.2%)を黄色粘調液として得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 3390 (OH), NMR (δ in CCl_4): 3.47 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.66 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.53 (2H, singlet, CH_2Ph), 6.50–7.41 (10H, multiplet, aromatic protons).

3-Methoxy-N-methylaniline(3c) N-Methylmorpholine 28gおよび NaNH_2 11gの混液に攪拌下還流しつつ o-chloroanisole 10gを滴下。滴下後4hr攪拌下還流する。反応終了後常法処理し、粗生成物をsilicic acidによるカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 で溶出し、前半の溶出部より(3c) 2.1g (21.9%)を得。本品は標準品のIRおよびNMRスペクトルと一致した。

後半の溶出部より2-(N-methyl-N-(3-methoxyphenyl))aminoethanol(5f) 2.7g (21.1%)を得。NMR (δ in CCl_4): 2.98 (3H, singlet, NCH_3), 3.42 (2H, triplet, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.72 (2H, triplet, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.73 (3H, singlet, OCH_3), 6.02–7.00 (4H, multiplet, aromatic protons). 本品のシュウ酸塩はEtOH-etherより再結晶し, mp 87–88°の無色針状晶となる。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 53.13; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 53.28; H, 6.00; N, 5.21.

3-Benzoyloxy-N-methylaniline(4e) N-Methylmorphol-

ine 1.6 g および NaNH_2 4.1 g の混液に攪拌下還流しつつ 2-benzyloxy-1-chlorobenzene 15.3 g を滴下。滴下後 4.5 hr 攪拌下還流する。反応終了後常法処理して得られる粗生成物を減圧蒸留に付し, $\text{bp}_{0.3}$ 170–190° の留分を得。これを silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 で溶出し, 第1溶出部より (4e) 1.6 g (10.8%) を淡黄色粘調液として得。NMR (δ in CCl_4): 2.67 (3H, singlet, NCH_3), 4.96 (2H, singlet, OCH_2Ph), 5.98–7.50 (9H, multiplet, aromatic protons). picrate, mp 137.5–138.5°. 文献⁶⁶) 記載の 3-benzyloxy-N-methylaniline の picrate の融点に一致。

第2溶出部より (5g) 0.55 g (3%) を淡黄色粘調液として得。NMR (δ in CCl_4): 2.78 (3H, singlet, NCH_3), 3.26 (2H, triplet, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.57 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.93 (2H, singlet, OCH_2Ph), 6.10–7.45 (9H, multiplet, aromatic protons). 本品の臭化水素酸塩は iso-PrOH-ether より再結晶し, mp 78–80° の無色針状晶となる。Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HBr}$: C, 56.81; H, 5.96; N, 4.14. Found: C, 56.55; H, 5.91; N, 4.41.

Benzyne Reaction of Bromobenzene with N,N'-Dimethylpiperazine N,N'-Dimethylpiperazine 20 g および NaNH_2 10 g の混液に攪拌下還流しつつ bromobenzene 10 g を滴下。滴下後 4 hr 攪拌下還流する。反応終了後常法処理し, 粗生成物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 で溶出し, 第1溶出部より (4a) 80 mg (1.2%) を得。つぎに 5% EtOH- CHCl_3 溶出部より 2,4-dimethyl-1-phenylpiperazine (63) 300 mg (2.5%) を得。NMR (δ in CCl_4): 1.08 (3H, doublet, CHCH_3), 2.01–2.95 (4H, multiplet, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), 2.30 (3H, singlet, NCH_3), 2.98–3.31 (2H, multiplet, CH_2NPh), 3.52–4.00 (1H, multiplet, CHCH_3), 6.55–7.73 (5H, multiplet, aromatic protons). 本品の

塩酸塩は EtOH-ether より再結晶し, mp 208-212 (decomp.) の無色粉末となる。 *Anal.* Calcd. for $C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2HCl$: C, 54.76; H, 7.66; N, 10.64. Found: C, 54.53; H, 7.88; N, 10.47.

つぎに 10% EtOH- $CHCl_3$ 溶出部より N-methyl-N-(2-methylaminoethyl)aniline (5e) 1.1 g (9.7%) を得。NMR (δ in CCl_4): 2.45 (3H, singlet, NCH_3), 2.78 (2H, triplet, CH_2NHCH_3), 2.98 (3H, singlet, $PhNCH_3$), 3.44 (2H, triplet, $PhNCH_2$), 6.45-7.30 (5H, multiplet, aromatic protons). 本品の塩酸塩は EtOH-ether より再結晶し, mp 159-160° の淡黄色針状晶となる。 *Anal.* Calcd. for $C_{10}H_{16}N_2 \cdot HCl$: C, 59.84; H, 8.54; N, 13.96. Found: C, 59.69; H, 8.69; N, 13.73.

N-Phenylpiperidine (64) N-methylpiperine 12.5 g および $NaNH_2$ 3.7 g の混液に攪拌下還流しつつ bromobenzene 10 g を滴下, 滴下後 6 hr 攪拌下還流する。反応液を常法処理・picrate, mp 144-145°. 文献記載¹⁵⁾ の N-phenylpiperidine の融点に一致。

The Reaction of 2-(N-Methyl-N-phenyl)aminoethanol (5a) (5a) 1.5 g, $NaNH_2$ 0.78 g および N-methylmorpholine 2.4 g の混液を 150-160° で 4 hr 攪拌。冷後過剰の $NaNH_2$ を飽和 NH_4Cl 水溶液で分解後, ether 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を除去し, 残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ で溶出し, (4a) 45 mg (4.2%) を得。

本品は標準品の IR スペクトルと一致した。

第 2 節 第 2 章 の 実 験

3-Methoxyphenylacetonitriles(1a,i,j) General Procedure. 液体アンモニア 1.5 ℓ 中金属 Na 3 mole より調製した NaNH₂ 中にニトリル 1.7 - 1.8 mole を 5 - 10 min を要して加え, ついで *o*-chloroanisole 0.8 mole を加えた後 1.5 hr 攪拌。過剰の NaNH₂ を NH₄Cl 100 - 120 g を加えて分解。液体アンモニアを除去後, 残留物に水を加えて benzene 抽出。有機層は 20% HCl 水溶液および水で洗浄後, Na₂SO₄ 乾燥。溶媒を留去し, 残留物を減圧蒸留に付し, 相当する 3-methoxyphenylacetonitrile(1a,i,j)¹⁰⁾ を得。

α -sec-Butyl-3-methoxyphenylacetonitrile(1k) 無水 benzene 150 ml および NaNH₂ 5.4 g の混液に 3-methoxyphenylacetonitrile(1a) 17 g を加え, 2.5 hr 攪拌下還流。つぎに sec-C₄H₉Br 20 g を滴下し, さらに 4 hr 攪拌下還流する。冷後過剰の NaNH₂ を水で分解し benzene 抽出。有機層は水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し, 得られる残留物を減圧蒸留に付し, bp_{0.25} 135 - 139° の黄色粘調液(1k) 18 g (76%) を得。IR $\nu_{\max}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹: 2230 (C≡N). NMR(δ in CDCl₃): 0.6 - 2.0 [9H, multiplet, CHCH₃(CH₂OH₃)], 3.65 (1H, doublet, CHCN), 3.79 (3H, singlet, OCH₃), 6.65 - 7.45 (4H, multiplet, aromatic protons).

2-(3-Methoxyphenyl)propionic Acid(8b) 1-(3-Methoxyphenyl)propionitrile 68 g および 35% KOH 水溶液 260 ml の混液を 160° で 4 hr 攪拌下加熱。冷後水を加えて benzene 洗浄。水層を HCl 酸性として ether 抽出, 抽出液を水洗, Na₂SO₄ 乾燥。溶媒を留去し, 残留物を減圧蒸留に付し, bp_{0.5} 178 - 180° の淡黄色粘調液 50 g (66%) を得。IR $\nu_{\max}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹: 1705 (C=O)。NMR(δ in CDCl₃): 1.50 (3H, doublet, CHCH₃), 3.78 (1H, quartet, CH

CH₃), 3.88 (3H, singlet, OCH₃), 6.90–7.60 (4H, multiplet, aromatic protons).

2-(3-Methoxyphenyl)butyric Acid(8c) 1-(3-Methoxyphenyl)butyronitrile 18g および 40% KOH 水溶液 80 ml の混液を 160° で 4 hr 攪拌下加熱。冷後(8b)と同様に処理し, bp_{0.4} 155–156° の無色粘調液 9.0 g (48%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹: 1705 (C=O). NMR (δ in CDCl₃): 0.90 (3H, triplet, CH₂CH₃), 1.85 (2H, quartet, CH₂CH₃), 3.34 (1H, triplet, CHCH₂), 3.88 (3H, singlet, OCH₃), 6.50–7.40 (4H, multiplet, aromatic protons).

2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetic Acid(8d) 1-(3-Methoxyphenyl)phenylacetone nitrile 150 g および 60% KOH 水溶液 150 ml の混液を 6 hr 攪拌下還流。冷後水を加えて ether 洗浄。水層を HCl 酸性として ether 抽出。抽出液を水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を benzene–pet. ether より再結晶し, mp 104–105° の無色プリズム晶 14.2 g (87.5%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1705 (C=O). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₄O₃: C, 74.36; H, 5.83. Found: C, 74.49; H, 5.98.

α -sec-Butyl-3-methoxyphenylacetic Acid(8e) α -sec-Butyl-3-hydroxyphenylacetic acid 10g および 33% KOH 溶液 10 ml の混液に Me₂SO₄ 10 ml を加えて 10 min 攪拌。ついで 33% KOH 水溶液 10 ml および Me₂SO₄ 10 ml を加えて 30 min 攪拌。さらに上記処理をもう一度くり返した後, 33% KOH 40 ml を加えて 1 hr 攪拌。反応液を ether 抽出, 抽出液を水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を 10% EtOH 性 KOH 溶液 50 ml に加え 3 hr 還流。常法処理して得られる粗生成物を hexane より再結晶し, mp 78–80° の無色プリズム晶 8.3 g (79%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1703 (C=O). Anal. Calcd.

for $C_{13}H_{18}O_3$: C, 70.24; H, 8.16. Found : C, 70.45; H, 8.22.

2-(3-Hydroxyphenyl)phenylacetic Acid(65b) (8b) 7g, 47% HBr 20 ml および AcOH 20 ml の混液を 2 hr 還流。冷後水を加えて ether 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を benzene-EtOH より再結晶し, mp 143-144° (Lit.⁶⁷⁾, 144°) の無色プリズム晶 5.6 g (85%) を得。

α -sec-Butyl-3-hydroxyphenylacetic Acid(65c) (1k) 10 g, KOH 20 g, H_2O 20 ml および MeOH 60 ml の混液を封管中 160-180° (25 kg/cm²) で 20 hr 加熱。溶媒を濃縮後, 残留物に水を加えて ether 洗浄。水層を HCl 酸性として ether 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去し淡黄色粘調液 7.5 g (76%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 1700 (C=O). NMR (δ in $CDCl_3$) : 0.5-2.77 (9H, multiplet, $\underline{CH}(\underline{CH_3})\underline{CH_2CH_3}$), 3.23 (1H, doublet, \underline{CHCO}), 6.66-7.40 (4H, multiplet, aromatic protons), 8.70 (2H, broad singlet, \underline{OH} , \underline{COOH}) .

3-Substituted Phenylacetyl Chloride(9) 3-Substituted phenylacetic acid 1 mole および $SOCl_2$ 3 mole の ether 溶液を 3 hr 還流。溶媒および過剰の $SOCl_2$ を留去し, 粗酸クロリド(9) を得。本品は精製することなくつぎの反応に使用した。

Halogenoalkyl 3-Substituted Phenylacetate(10) 酸クロリド(9) 1 mole の無水 benzene 溶液に halogenoalkyl alcohol 1.1 mole および pyridine 1 mole を加えて 5 hr 還流。溶媒を留去し, 残留物に水を加えて ether 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を減圧蒸留に付し(10)を得。

Aminoalkyl 3-Substituted Phenylacetate(6)

a) カルボン酸 1 mole, aminoalkyl chloride 1.1 mole および NaOEt 1.1 mole の EtOH 混液を 3 hr 還流。溶媒を留去し, 残留物

を ether 抽出。抽出液を水洗， Na_2SO_4 乾燥後，溶媒を留去して得られる残留物をカラムクロマトグラフィー，減圧蒸留またはシュウ酸塩として精製し(6)を得 (Table 6)。

b) 酸クロリド(9) 1 mole, aminoalkyl alcohol 1.1 mole および pyridine 1 mole の benzene 溶液を 5 hr 還流。溶媒を留去し，残留物を ether 抽出。抽出液を 5% NaOH 水溶液，水で洗浄後， Na_2SO_4 乾燥。以下 a) と同様に処理し(6)を得 (Table 6)。

c) エステル(10) 1 mole および第 2 アミン 2 mole の混液を水浴上で 5 hr 加熱。以下 a) と同様に処理し(6)を得 (Table 6)。

O-Methylation of 3-Hydroxy Derivatives Aminoalkyl 3-hydroxyphenylacetate の ether 溶液に過剰の CH_2N_2 の ether 溶液を加え，冷室に 3 日間放置。溶媒を留去し，残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し， CHCl_3 で溶出して精製し，3-methoxy 誘導体を得。本品は標準品の IR スペクトルと一致した (Table 6)。

O-Acetylation of 3-Hydroxy Derivatives Aminoalkyl 3-hydroxyphenylacetate 1g, Ac_2O 5 ml および pyridine 1 滴の混液を水浴上 2 hr 加熱。過剰の Ac_2O を減圧下に留去し，残留物を ether 抽出。抽出液を水洗， Na_2SO_4 乾燥後，溶媒を留去して得られる残留物を silica gel によるカラムクロマトグラフィーに付し，3-acetoxy 誘導体(6)を得 (Table 6)。

Table 6. Properties of Aminoalkyl 3-Substituted Phenylacetate



(6)

Compd	R ₁	R ₂	A	n	Derivative	Mp or Bp °C (mmHg)	Formula	Analysis(%)					
								Calculated			Found		
	C	H	N	C	H	N							
1	OCH ₃	H	(OH ₃) ₂ N	2	OX ^e	124-125	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	55.04	6.47	4.28	55.47	6.76	4.32
2	OCH ₃	H	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	Oil	140-145 (0.5)	C ₁₅ H ₂₃ O ₃ N	67.89	8.74	5.28	68.07	8.91	5.31
3	OCH ₃	H	C ₄ H ₈ N ^a	2	OX ^e	151-153	C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	57.78	6.56	3.96	57.83	6.56	3.90
4	OCH ₃	H	C ₅ H ₁₀ N ^b	2	OX ^e	92-93	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	58.84	6.86	3.81	58.89	6.88	3.86
5	OCH ₃	H	C ₄ H ₈ ON ^c	2	Oil	182-186 (1.5)	C ₁₅ H ₂₁ O ₄ N	64.49	7.58	5.01	64.75	7.72	5.24
6	OCH ₃	H	CH ₃ >N PhCH ₂	2	OX ^e	95-96	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	62.52	6.25	3.47	62.25	6.37	3.39
7	OCH ₃	H	(CH ₃) ₂ N	3	OX ^e	113-114	C ₁₄ H ₂₁ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	56.29	6.79	4.10	56.26	6.56	4.15
8	OCH ₃	H	(C ₂ H ₅) ₂ N	3	OX ^e	73-74	C ₁₆ H ₂₅ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	58.52	7.37	3.79	58.55	7.35	3.82
9	OCH ₃	H	C ₄ H ₈ N ^a	3	OX ^e	107-108	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	58.84	6.86	3.81	58.91	6.95	4.04
10	OCH ₃	H	C ₅ H ₁₀ N ^b	3	OX ^e	138.5-140	C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	59.83	7.14	3.67	59.85	7.23	3.71
11	OCH ₃	H	C ₄ H ₈ ON ^c	3	OX ^e	122-123.5	C ₁₆ H ₂₃ O ₄ N · C ₂ H ₂ O ₄	56.39	6.57	3.65	56.51	6.66	3.72
12	OCH ₃	H	CH ₃ >N PhCH ₂	3	HCl	95-96.5	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N · HCl	66.02	7.20	3.85	65.89	6.98	3.95
13	OCH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ N	2	OX ^e	137-138	C ₁₄ H ₂₁ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	56.39	6.79	4.10	56.12	6.45	3.92
14	OCH ₃	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	Oil	150-155 (0.5)	C ₁₆ H ₂₅ O ₃ N	68.78	9.02	5.01	68.51	9.15	5.14

Compd	R ₁	R ₂	A	n	Derivative	Mp or Bp °C (mmHg)	Formula	Analysis(%)					
								Calculated			Found		
								C	H	N	C	H	N
15	OCH ₃	CH ₃	C ₄ H ₈ N ^a	2	OX ^e	120-121	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	58.84	6.86	3.81	58.89	6.98	3.94
16	OCH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ N	3	OX ^e	88-90	C ₁₅ H ₂₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	57.45	7.09	3.95	57.14	7.31	4.08
17	OCH ₃	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂ N	3	OX ^e	81-83	C ₁₇ H ₂₇ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	59.51	7.62	3.65	59.62	7.65	3.54
18	OCH ₃	CH ₃	C ₄ H ₈ N ^a	3	OX ^e	72-73	C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	59.83	7.14	3.67	60.05	7.38	3.72
19	OCH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N	2	OX ^e	113-115	C ₁₅ H ₂₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	57.45	7.09	3.94	57.45	7.12	3.98
20	OCH ₃	C ₂ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	OX ^e	75-77	C ₁₇ H ₂₇ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	59.51	7.62	3.65	59.72	7.75	3.71
21	OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₄ H ₈ N ^a	2	OX ^e	128-130	C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	59.83	7.14	3.67	60.28	7.19	3.94
22	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^d	(CH ₃) ₂ N	2	OX ^e	143-144	C ₁₇ H ₂₇ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	59.51	7.62	3.65	59.35	7.62	3.65
23	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^d	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	OX ^e	89-91	C ₁₉ H ₃₁ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	61.29	8.08	3.40	61.38	8.15	3.81
24	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^d	C ₄ H ₈ N ^a	2	OX ^e	155-156.5	C ₁₉ H ₂₉ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	61.59	7.63	3.42	61.27	7.59	3.42
25	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^d	(CH ₃) ₂ N	3	OX ^e	113-114.5	C ₁₈ H ₂₉ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	60.44	7.86	3.52	60.12	7.91	3.71
26	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^d	(C ₂ H ₅) ₂ N	3	OX ^e	78-80	C ₂₀ H ₃₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	62.09	8.29	3.29	61.84	8.05	3.45
27	OCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^d	C ₄ H ₈ N ^a	3	OX ^e	82-84	C ₂₀ H ₃₁ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	62.39	7.85	3.31	62.12	7.93	3.41
28	OCH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ N	2	OX ^e	157-159	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	62.52	6.25	3.47	62.83	6.47	3.49
29	OCH ₃	C ₆ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	OX ^e	106-108	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	64.02	6.77	3.25	64.31	7.07	3.31
30	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₄ H ₈ N ^a	2	OX ^e	148-149	C ₂₁ H ₂₅ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	64.32	6.34	3.26	64.16	6.52	3.37
31	OCH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ N	3	OX ^e	130-132	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	63.30	6.52	3.36	63.32	6.60	3.37
32	OCH ₃	C ₆ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ N	3	OX ^e	73-75	C ₂₂ H ₂₉ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	64.70	7.01	3.14	65.01	7.23	3.33

Compd	R ₁	R ₂	A	n	Derivative	Mp or Bp °C (mmHg)	Formula	Analysis(%)					
								Calculated			Found		
								C	H	N	C	H	N
33	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₄ H ₈ N ^a	3	OX ^e	146-147	C ₂₂ H ₂₇ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	65.00	65.59	3.16	64.70	6.53	3.24
34	OH	H	(CH ₃) ₂ N	2	Me ^f								
35	OH	H	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	Me ^f								
36	OH	H	C ₄ H ₈ N ^a	2	Me ^f								
37	OH	H	(CH ₃) ₂ N	3	Me ^f								
38	OH	H	(C ₂ H ₅) ₂ N	3	Me ^f								
39	OH	H	C ₄ H ₈ N ^a	3	Me ^f								
40	OH	sec-C ₄ H ₉ ^d	(CH ₃) ₂ N	2	Me ^f								
41	OH	sec-C ₄ H ₉ ^d	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	Me ^f								
42	OH	sec-C ₄ H ₉ ^d	C ₄ H ₈ N ^a	2	Me ^f								
43	OH	sec-C ₄ H ₉ ^d	(CH ₃) ₂ N	3	Me ^f								
44	OH	sec-C ₄ H ₉ ^d	(C ₂ H ₅) ₂ N	3	Me ^f								
45	OH	sec-C ₄ H ₉ ^d	C ₄ H ₈ N ^a	3	Me ^f								
46	OH	C ₆ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	CH ₃ Br	159-162	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N · CH ₃ Br	59.75	6.68	3.32	59.98	6.85	3.50
47	OCOCH ₃	sec-C ₄ H ₉ ^d	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	Oil	145-149 (0.2)	C ₂₀ H ₃₁ O ₄ N	68.74	8.94	4.01	68.85	9.05	4.27
48	OCOCH ₃	C ₆ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ N	2	Oil		C ₂₂ H ₂₇ O ₄ N	71.52	7.37	3.79	71.82	7.47	3.95

a) pyrrolidino. b) piperidino. c) morpholino. d) sec-butyl. e) oxalate.

f) These compounds were methylated with CH₂N₂, and identified spectroscopically.

Ethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate(11) 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetic acid(8d) 15g, EtOH 100 ml および conc. H₂SO₄ 2ml の混液を5hr 還流。溶媒を留去後, 水を加えて benzene 抽出。抽出液を水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を減圧蒸留に付し, bp₁ 162-164° の淡黄色粘調液 14.3 g (85%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{ cm}^{-1}$: 1725 (C=O). NMR (δ in CCl₄) : 1.12 (3H, triplet, CH₂CH₃), 3.53 (3H, singlet, OCH₃), 4.02 (2H, quartet, CH₂CH₃), 4.80 (1H, singlet, CHCO), 6.42-7.16 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for C₁₇H₁₈O₃ : C, 75.53; H, 6.71. Found : C, 75.29; H, 6.83.

Ethyl 2-Bromomethyl-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(12a) NaH (50% suspension in mineral oil) 2.9g および DMF 50 ml の混液に (11) 15g を加え, 40° で 1hr 攪拌。上記調製液を dibromomethane 14.4g の DMF 50 ml 溶液に滴下し, 70-80° で 3hr 攪拌。反応液を水に注ぎ, ether 抽出。抽出液を水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を減圧蒸留に付し, bp_{0.3} 188-189° の淡黄色粘調液 13.5g (67.5%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{ cm}^{-1}$: 1720 (C=O). NMR (δ in CCl₄) : 1.17 (3H, triplet, CH₂CH₃), 3.68 (3H singlet, OCH₃), 4.15 (2H, singlet, CH₂Br), 4.15 (2H, quartet, CH₂CH₃), 6.60-7.40 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for C₁₈H₁₉BrO₃ : C, 59.51; H, 5.28. Found : C, 59.72; H, 5.41.

Ethyl 2-(4-Bromobutyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(12b) NaH (50% suspension in mineral oil) 3g および DMF 50 ml の混液に (11) 15g を加え, 40° で 1hr 攪拌。上記調製液を 1,4-dibromobutane 18g および DMF 50 ml の溶液中

に滴下し, $110-120^{\circ}$ で 2 hr 攪拌。反応液を水に注ぎ, ether 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を減圧蒸留に付し, $\text{bp}_{0.3} 200-203^{\circ}$ の淡黄色粘調液 9 g (40.2%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{ cm}^{-1}$: 1725 (C=O). NMR (δ in CCl_4) : 1.12 (3H, triplet, CH_2CH_3), 1.50-1.95 (4H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 1.95-2.52 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.25 (2H, triplet, CH_2Br), 3.70 (3H, singlet, OCH_3), 4.11 (2H, quartet, CH_2CH_3), 6.58-7.40 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$: C, 62.22; H, 6.22. Found : C, 62.35; H, 6.19.

Ethyl 2-Aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(7) General Procedure. a) Ethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate(11) 1 mole, NaH 1 mole および DMF の混液を 40° で 1 hr 攪拌。つぎに aminoalkyl chloride 1.1

mole を加え, $60-70^{\circ}$ で 2-4 hr 攪拌。反応終了後, 反応液を水に注ぎ ether 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物をシュウ酸塩として精製 (Table 7)。

b) (12) 1 mole および第 2 アミン 2-4 mole の EtOH 溶液を 4 hr 還流。反応終了後, 過剰のアミンおよび溶媒を留去し, 残留物を K_2CO_3 でアルカリ性として ether 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物をシュウ酸塩として精製 (Table 7)。

1-Chloromethyl-1-(3-methoxyphenyl)phenylacetone(14a) NaNH_2 10.5 g および ether 400 ml の混液に (1b) 50

g を滴下。滴下後 1 hr 還流。つぎに bromochloromethane 58.2 g を滴下し, 3 hr 攪拌下還流。反応液を水に加え, benzene 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を減圧蒸留に付し, $\text{bp}_{0.2} 180-184^{\circ}$ の黄色粘調液 51 g (84%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{ cm}^{-1}$: 2220

(C≡N). NMR (δ in CCl_4): 3.65 (3H, singlet, OCH_3), 4.09 (2H, singlet, CH_2Cl), 6.62–7.52 (9H, multiplet, aromatic protons). *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClON}$: C, 70.72; H, 5.20; N, 5.15. Found: C, 70.83; H, 5.41; N, 5.22.

1-(4-Bromobutyl)-1-(3-methoxyphenyl)phenylacet-
onitrile(14b) NaNH_2 0.85 g および ether 30 ml の混液に (1b) 4.4 g を加え, 1 hr 還流。上記調製液を 1,4-dibromobutane 6.5 g の benzene 30 ml 溶液に滴下し, 3 hr 攪拌下還流。反応液を水に加え, 有機層を分取。有機層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を減圧蒸留に付し, bp: 215–220° の黄色粘調液 1.3 g (18.4%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 2230 (C≡N)。NMR (δ in CCl_4): 1.22–2.01 (4H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2.17 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.12 (2H, triplet, CH_2Br), 3.55 (3H, singlet, OCH_3), 6.40–7.85 (9H, multiplet, aromatic protons).

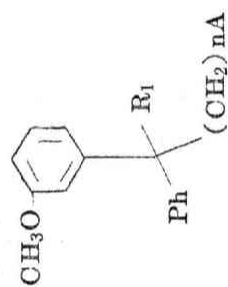
1-Aminoalkyl-1-(3-methoxyphenyl)phenylacetoni-
trile(13) General Procedure. a) NaNH_2 1.1 mole の無水 benzene 混液に (1b) 1 mole を加えて 0.5 hr 攪拌下還流。ついで aminoalkyl chloride 1.1 mole を加え, 2–4 hr 攪拌下還流。反応終了後, 反応液を水に加えて benzene 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を塩酸塩として精製 (Table 7)。

b) (14b) 2 g および過剰の dimethylamine の EtOH 溶液を 4 hr 還流。溶媒および過剰の dimethylamine を留去後, 残留物を K_2CO_3 でアルカリ性として ether 抽出。抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を塩酸塩として精製 (Table 7)。

2-Aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)phenethyl Alcoh-
ol(15) LiAlH_4 4 mole の無水 THF 混液に (7) 1 mole を加えて

4 hr 攪拌下還流。過剰の LiAlH_4 を 30 % NaOH 水溶液で分解後，析出する沈殿を口取。口液を K_2CO_3 乾燥後，溶媒を留去し，残留物を塩酸塩またはシュウ酸塩として精製 (Table 7)。

Table 7. Properties of Ethyl 2-Aminoalkyl-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate and Its Analogs



Compd	R ₁	n	A	Derivative	Mp°C	Yield (%)	Formula ^d	Analysis(%)			
								Calculated	Found		
								C	H	N	
7 a	COOC ₂ H ₅	2	(CH ₃) ₂ N	OX ^c	131.5-133	52	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	64.02	6.77	3.25	6.48 3.49
7 b	COOC ₂ H ₅	2	(C ₂ H ₅) ₂ N	OX ^c	92-94	63	C ₂₃ H ₃₁ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	65.34	7.24	3.05	6.98 3.29
7 c	COOC ₂ H ₅	2	C ₅ H ₁₀ N ^a	OX ^c	144-145	59	C ₂₄ H ₃₁ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	66.22	7.05	2.97	6.76 3.20
7 d	COOC ₂ H ₅	2	C ₄ H ₉ ON ^b	OX ^c	113-115	64	C ₂₃ H ₂₉ O ₄ N · C ₂ H ₂ O ₄	63.41	6.60	2.96	6.32 3.20
7 e	COOC ₂ H ₅	3	(CH ₃) ₂ N	OX ^c	99-101	83	C ₂₂ H ₂₉ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	64.70	7.01	3.14	6.64 3.44
7 f	COOC ₂ H ₅	3	(C ₂ H ₅) ₂ N	OX ^c	89-91	79	C ₂₄ H ₃₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	65.94	7.45	2.96	6.52 3.29
7 g	COOC ₂ H ₅	3	C ₅ H ₁₀ N ^a	OX ^c	139-141	76	C ₂₅ H ₃₃ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	66.78	7.27	2.88	6.30 3.16
7 h	COOC ₂ H ₅	3	C ₄ H ₉ ON ^b	OX ^c	103-105	69	C ₂₄ H ₃₁ O ₄ N · C ₂ H ₂ O ₄	64.05	6.82	2.87	6.45 3.01
7 i	COOC ₂ H ₅	4	(CH ₃) ₂ N	OX ^c	134-135.5	72	C ₂₃ H ₃₁ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	65.34	7.24	3.05	6.51 7.07 3.14
7 j	COOC ₂ H ₅	4	(C ₂ H ₅) ₂ N	OX ^c	77-80	81	C ₂₅ H ₃₅ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	66.51	7.65	2.87	6.85 7.86 3.15
7 k	COOC ₂ H ₅	4	C ₅ H ₁₀ N ^a	OX ^c	145-146	76	C ₂₆ H ₃₅ O ₃ N · C ₂ H ₂ O ₄	67.31	7.47	2.80	6.73 7.27 2.90
7 l	COOC ₂ H ₅	4	C ₄ H ₉ ON ^b	OX ^c	115-117	59	C ₂₅ H ₃₃ O ₄ N · C ₂ H ₂ O ₄	64.65	7.03	2.79	6.48 7.03 3.05
13 a	CN	2	(CH ₃) ₂ N	HCl	156-157	78	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂ · HCl	68.98	7.00	8.47	69.29 7.32 8.78

Compd	R ₁	n	A	Derivative	Mp °C	Yield (%)	Formula ^d	Analysis(%)					
								Calculated			Found		
								C	H	N	C	H	N
13b	CN	3	(CH ₃) ₂ N	HCl	180-181	73	C ₂₀ H ₂₄ ON ₂ ·HCl	69.66	7.01	8.12	69.26	7.24	8.27
13c	CN	4	(CH ₃) ₂ N	HCl	149-151	69	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ ·HCl	70.27	7.58	7.80	69.98	7.58	7.66
15a	CH ₂ OH	2	(CH ₃) ₂ N	HCl	159-161	51	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N·HCl	67.99	7.81	4.17	67.59	8.03	4.02
15b	CH ₂ OH	3	(CH ₃) ₂ N	HCl	161-162	65	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N·HCl	68.64	7.78	4.00	68.61	7.92	4.28
15c	CH ₂ OH	4	(CH ₃) ₂ N	OX ^e	138-140	80	C ₂₁ H ₂₉ O ₂ N·C ₂ H ₂ O ₄	65.85	7.93	3.34	65.64	7.79	3.30

a) piperidino. b) morpholino. c) oxalate. d) All compounds(except 15b recrystallized from EtOH)

were recrystallized from EtOH-Et₂O.

第 3 節 第 3 章 の 実 験

Ethyl 2-(N-Benzyl-N-methylaminoethyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(38a) NaH(50% suspension in mineral oil) 4.2 g および DMF 80 ml の混液に (11) 21 g の DMF 21 ml 溶液を 40° で滴下し, 滴下後 1 hr 攪拌。つぎに 60° で N-benzyl-N-methylaminoethyl chloride 16 g を加えて 3 hr 攪拌。反応液を氷水 600 ml に注ぎ, ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物をシュウ酸塩として EtOH-ether より再結晶し, mp 101-102.5° の無色粉末 25 g (63.5%) を得。

Anal. Calcd. for C₂₇H₃₁O₃N·C₂H₂O₄: C, 68.62; H, 6.55; N, 2.76. Found: C, 68.63; H, 6.29; N, 2.97.

遊離塩基: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹: 1720 (C=O). NMR (δ in CCl₄): 1.12 (3H, triplet, CH₂CH₃), 2.13 (3H, singlet, NCH₃), 2.14 (2H, triplet, CH₂CH₂N<), 2.58 (2H, triplet, CH₂CH₂N), 3.42 (2H, singlet, CH₂Ph), 3.75 (3H, singlet, OCH₃), 4.13 (2H, quartet, CH₂CH₃), 6.65-7.48 (14H, multiplet, aromatic protons).

Ethyl 2-(N-Methylaminoethyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(39a) (38a) 18.5 g, EtOH 200 ml および conc. HCl 4 ml の混液を 10% Pd-C 5 g の存在下接触還元に付し, 理論量の水素を吸収させた後, 反応を終了し, 触媒を口取。口液を減圧下蒸発乾固し (39a) の塩酸塩 16 g (99.3%) を得。本品の塩酸塩およびピクリン酸塩はいずれも結晶しなかった。

遊離塩基: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹: 1720 (C=O). NMR (δ in CCl₄): 1.15 (3H, triplet, CH₂CH₃), 2.28 (3H, singlet, NCH₃), 2.15-2.62 (4H, multiplet, CH₂CH₂N<), 3.75 (3H,

singlet, OCH_3), 4.19 (2H, quartet, CH_2CH_3), 6.70-7.55 (9H, multiplet, aromatic protons).

Ethyl 2-(N-Methyl-N-nitrosaminoethyl)-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(40a) (39a) の塩酸塩 14 g および水 98 ml の混液に 70° で NaNO_2 3.16 g および水 22 ml の水溶液を 1 hr で滴下し, そのまま 1 hr 攪拌。反応終了後, 反応液を ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO_4 乾燥後, 溶媒を留去して黄色粘調液 12.4 g を得。本品は精製することなくつぎの反応に使用した。

1,4,5,6-Tetrahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenylpyridazin-3(2H)-one(42a) (40a) 2.5 g, Zn 末 4.5 g, AcOH 30 ml および水 15 ml の混液を 6 hr 攪拌下還流。過剰の Zn 末を除去後, 溶媒を減圧留去し, 残留物をアンモニアアルカリ性として CHCl_3 抽出。抽出液を水洗, MgSO_4 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物に ether を加えて刺激し, 無色粉末として (42a) 0.7 g (33.7%) を得。
 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1640 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{NMR}(\delta \text{ in } \text{CDCl}_3)$: 2.55 (3H, singlet, NCH_3), 2.58-3.11 (4H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.76 (3H, singlet, OCH_3), 6.70-7.55 (9H, multiplet, aromatic protons)。本品の塩酸塩は EtOH-ether より再結晶し, mp 208-209° の無色針状晶となる。 *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 64.95; H, 6.36; N, 8.42. Found : C, 65.33; H, 6.21; N, 8.52.

1,4,5,6-Tetrahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenylpyridazine(44a) (42a) 1 g, LiAlH_4 116 mg および無水 ether 100 ml の混液を 15 hr 還流。過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH 水溶液で分解し, 析出する沈殿を口取。有機層を MgSO_4 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を silica gel によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 で溶出。溶媒を留去し, 残留物を ether-pet. ether-

er より再結晶し, mp $86-87^{\circ}$ の無色針状晶 560 mg (59.2%) を得。
 NMR (δ in CCl_4) : 2.48 (2H , triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.72 (2H , triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.78 (3H , singlet, NCH_3), 3.63 (3H , singlet, OCH_3), $6.55-7.40$ (10H , multiplet, $\text{CH}=\text{N}$, aromatic protons). *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}_2$: C, 77.11 ; H, 7.19 ; N, 9.99 . Found : C, 76.82 ; H, 6.98 ; N, 10.08 .

1, 2, 3, 4, 5, 6 - Hexahydro - 4 - (3 - methoxyphenyl) - 1 - methyl - 4 - phenylpyridazine (43a) (44a) 780 mg , conc. HCl 0.6 ml および EtOH 60 ml の混液を PtO_2 触媒の存在下接触還元にし, 理論量の水素を吸収したところで反応を終了。触媒を口取後, 溶媒を減圧下蒸発乾固し (43a) の塩酸塩 820 mg (92.6%) を得。NMR (δ in CDCl_3) : 2.92 (3H , singlet, NCH_3), $2.52-3.40$ (4H , multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 3.70 (3H , singlet, OCH_3), 3.85 (2H , singlet, CH_2NH), $6.58-7.52$ (9H , multiplet, aromatic protons). 本品は精製することなくつぎの反応に用いた。

2 - Acetyl - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - hexahydro - 4 - (3 - methoxyphenyl) - 1 - methyl - 4 - phenylpyridazine (43c) (43a) の塩酸塩 230 mg , Ac_2O 1 ml および AcONa 70 mg の混液を 1.5 hr 還流。過剰の Ac_2O を減圧下に留去し, 残留物に水を加えて ether 抽出。ether 層を 10% K_2CO_3 水溶液, 水で洗浄後, MgSO_4 乾燥。溶媒を留去して得られる残留物を ether - pet. ether より再結晶し, mp $108-109^{\circ}$ の無色針状晶 150 mg (64.1%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1640 ($\text{C}=\text{O}$)。NMR (δ in CDCl_3) : 2.16 (3H , singlet, COCH_3), $2.15-3.31$ (4H , multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.90 (2H , singlet, $\text{CH}_2\text{NCOCH}_3$), 2.71 (3H , singlet, NCH_3), 3.85 (3H , singlet, OCH_3), $6.73-7.56$ (9H , multiplet, aromatic protons). *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 74.04 ; H, 7.46 ; N, 8.64 . Found : C, 73.89 ;

H, 7.06; N, 8.65.

1, 2, 3, 4, 5, 6 - Hexahydro - 2, 6 - methano - 8 - methoxy - 3 - methyl - 6 - phenyl - 2, 3 - benzo [g] diazocine (23a) (43a) の塩酸塩 900 mg, 37 % formaline 5 g, 水 5 g および conc. HCl 3 滴の混液を水浴上 1.5 hr 加熱。溶媒を留去後, 残留物をアンモニアアルカリ性として ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去。残留物を silica gel によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl₃ で溶出し淡黄色粘調液 540 mg (57.9 %) を得。NMR (δ in CDCl₃) : 2.25 - 2.89 (4H, multiplet, C₄-H₂ and C₅-H₂), 2.58 (3H, singlet, NCH₃), 3.38 (2H, singlet, C₁₁-H₂), 3.55 (3H, singlet, OCH₃), 4.25 (2H, singlet, C₁-H₂), 6.11 (1H, doublet, J=3Hz, C₇-H), 6.71 (1H, doublet, doublet, J=8.2, 3Hz, C₉-H), 7.05 (1H, doublet, J=8.2Hz, C₁₀-H), 7.39 (5H, singlet, C₆H₅)。本品の塩酸塩は iso - PrOH-ether より再結晶し, mp 173-178° (decomp.) の無色プリズム晶となる。Anal. Calcd. for C₁₉H₂₂ON₂ · HCl : C, 68.97; H, 7.00; N, 8.46. Found : C, 68.73; H, 7.00; N, 8.32.

1, 2, 3, 4, 5, 6 - Hexahydro - 8 - hydroxy - 2, 6 - methano - 3 - methyl - 6 - phenyl - 2, 3 - benzo [g] diazocine (23b) (23a) の塩酸塩 550 mg, AcOH 4 ml および 47 % HBr 4 ml の混液を 1.5 hr 還流。溶媒を減圧下に留去し, 残留物をアンモニアアルカリ性として CHCl₃ 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl₃ で溶出し (23b) 120 mg (25.8 %) を無色結晶として得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 2200 - 2700 (betaine NH⁺)。NMR (δ in CF₃COOH) : 2.69 - 4.25 (6H, multiplet, C₄-H₂, C₅-H₂, and C₁₁-H₂), 3.30 (3H, singlet, NCH₃), 4.87 (2H, singlet, C₁-H₂), 6.45 (1H, doublet, J=3Hz, C₇-H), 7.05 (1H, doublet, doublet, J=8.3, 3Hz, C₉-H), 7.35

(1H, doublet, $J=8.3\text{Hz}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$), 7.55 (5H, singlet, C_6H_5).

本品は MeOH より再結晶し, mp $254-255^\circ$ (decomp.) の無色プリズム晶となる。Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}_2$: C, 77.11; H, 7.19; N, 9.99. Found: C, 77.12; H, 7.40; N, 9.97.

3-(3-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-phenylpyrrolidin-2-one(66) a) NaH(50% suspension in mineral oil) 1.7 g および DMF 50 ml の混液に (11) 9.2 g を 40° で加え 1 hr 攪拌。ついで N-methylaminoethyl chloride 2.3 g を加え, 30° で 3 hr 攪拌。反応液を氷水 400 ml に注ぎ ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO_4 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を減圧蒸留に付し, 原料を除去。残留物を silica gel によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 で溶出。溶媒を留去し, 残留物を benzene-pet.ether より再結晶し, mp $68.5-69.5^\circ$ の無色針状晶 1.5 g (15.6%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: $1680(\text{C}=\text{O})$. NMR (δ in CCl_4): 2.65 (2H, triplet, $\text{C}_4\text{-H}_2$), 2.87 (3H, singlet, NCH_3), 3.30 (2H, triplet, $\text{C}_5\text{-H}_2$), 3.75 (3H, singlet, OCH_3), 6.50-7.45 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$: C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98. Found: C, 76.47; H, 6.62; N, 5.10.

b) Ester-amine(39a) 100 mg を水浴上で 1 hr 加熱。反応物を ether 抽出し, 抽出液を水洗, MgSO_4 乾燥。溶媒を留去し, 残留物を benzene-pet.ether より再結晶し, 無色針状晶 62 mg (72.2%) を得。本品は a) で得た標準品の IR スペクトルおよび融点が一致した。

Ethyl 2-[3-(N-Benzyl-N-methylamino)-1-propyl]-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(38b) NaH (66% suspension in mineral oil) 4.2 g および DMF 80 ml の混液に (11) 2.8 g および DMF 30 ml の溶液を 40° で滴下し, 滴下後 1

hr 攪拌。ついで 3-(N-benzyl-N-methylamino)-1-chloropropane 2.25 g を 60° で加え, 4 hr 攪拌。反応液を氷水 500 ml に注ぎ ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物をシュウ酸塩として iso-PrOH-ether より再結晶し, mp 113-114° の無色粉末 4.27 g (79.1%) を得。

遊離塩基 : IR $\nu_{\max}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹ : 1725 (C=O). NMR (δ in CCl₄) : 1.15 (3H, triplet, CH₂CH₃), 1.45 (2H, multiplet, CH₂CH₂CH₂N<), 2.80 (3H, singlet, NCH₃), 2.00-2.62 (4H, multiplet, CH₂CH₂CH₂N<), 3.45 (2H, singlet, CH₂Ph), 3.78 (3H, singlet, OCH₃), 4.19 (2H, quartet, CH₂CH₃), 6.58-7.38 (14H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for C₂₈H₃₃O₃N·C₂H₂O₄·H₂O : C, 66.77; H, 6.91; N, 2.60. Found : C, 66.69; H, 6.62; N, 2.71.

Ethyl 2-[3-(N-Methylamino)-1-propyl]-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (39b) (38b) 9 g, EtOH 100 ml および conc. HCl 2.8 ml の混液を 15% Pd-C 触媒の存在下接触還元付し, 理論量の水素を吸収したところで反応を終了させる。触媒を口取後, 口液を減圧下蒸発乾固し, (39b) の塩酸塩 7.5 g を淡黄色粘調液として得。

遊離塩基 : IR $\nu_{\max}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹ : 1725 (C=O). NMR (δ in CCl₄) : 1.15 (3H, triplet, CH₂CH₃), 1.10-1.48 (2H, multiplet, CH₂CH₂CH₂N<), 2.05-2.75 (7H, multiplet, NCH₃, CH₂CH₂CH₂N<), 3.74 (3H, singlet, OCH₃), 4.15 (2H, quartet, CH₂CH₃), 6.50-7.32 (9H, multiplet, aromatic protons).

Ethyl 2-[3-(N-Methyl-N-nitrosamino)-1-propyl]-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate (40b) (39b) の

塩酸塩 10.7 g および水 70 ml の混液に攪拌下 70° で NaNO_2 2.1 g および水 15 ml の溶液を 1 hr で滴下し、滴下後 1 hr 攪拌。反応液を ether 抽出し、抽出液を MgSO_4 乾燥後、溶媒を留去。残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 で溶出して淡黄色粘調液 7.2 g (68.5%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 1725 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (δ in CCl_4) : 1.15 (3H, triplet, CH_2CH_3), 1.25–1.72 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.28 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.78 (3H, singlet, NOCH_3), 3.72 (3H, singlet, OCH_3), 4.02 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 4.10 (2H, quartet, CH_2CH_3), 6.55–7.22 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 68.09 ; H, 7.07 ; N, 7.56. Found : C, 68.21 ; H, 7.24 ; N, 7.32.

Ethyl 2-[3-(N-Amino-N-methylamino)-1-propyl]-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(41a) (40b) 19 g, Zn 末 28 g, AcOH 120 ml および水 70 ml の混液を 25–30° で 5 hr 攪拌。過剰の Zn を口取後、口液をアンモニアアルカリ性として ether 抽出。抽出液を 10% HCl 水溶液で抽出。10% HCl 層をアンモニアアルカリ性として ether 抽出。ether 層を水洗, MgSO_4 乾燥後、溶媒を留去すれば淡黄色粘調液 16.4 g を得。本品は精製することなくつぎの反応に用いた。

1,4,5,6,7-Pentahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2-diazepin-3(2H)-one (42b) (41a) 0.8 g を 210–215° で 45 min 加熱。反応成績体を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 で溶出し、無色粘調液 120 mg (17.2%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 1625 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (δ in CCl_4) : 1.80 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.52 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.58 (3H, singlet, NOCH_3),

3.52 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 3.70 (3H, singlet, OCH_3), 6.55–7.25 (9H, multiplet, aromatic protons). 本品の塩酸塩は iso-PrOH-ether より再結晶し, mp 155–157° の無色針状晶となる。Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 64.13; H, 6.80; N, 7.87. Found: C, 64.14; H, 6.60; N, 7.76.

Ethyl 2-[3-(N'-Acetyl-N-methylhydrazino)-1-propyl]-2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate(41b)
(40b) 7 g, Zn 末 13 g, AcOH 90 ml および水 45 ml の混液を 8hr 攪拌下還流。過剰の Zn を口取後, 口液をアンモニアアルカリ性として ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO_4 乾燥後, 溶媒を留去。残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 で溶出し, 淡黄色粘調液として (41b) 1.6 g (21.3%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid cm}^{-1}}$: 1730, 1655 (C=O). NMR (δ in CCl_4): 1.15 (3H, triplet, CH_2CH_3), 1.05–1.45 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.92 (3H, singlet, COCH_3), 2.31 (3H, singlet, NCH_3), 2.15–2.80 (4H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 3.72 (3H, singlet, OCH_3), 4.10 (2H, quartet, CH_2CH_3), 6.45–7.20 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 69.32; H, 7.59; N, 7.03. Found: C, 69.54; H, 7.67; N, 7.00.

1,2,3,4,5,6,7-Heptahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2-diazepine(43b) (42b) 1 g, LiAlH_4 140 mg および無水 ether 100 ml の混液を 15hr 還流。過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH 水溶液で窒素気流下分解し, 析出する沈殿を口取。口液を MgSO_4 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を塩酸塩として精製し, iso-PrOH より再結晶し, mp 225–229° (decomp.) の淡黄色針状晶 480 mg (44.8%) を得。NMR (δ in CF_3COOH): 1.93–2.40 (2H, multiplet,

CH₂CH₂CH₂N<), 2.40-2.80 (2H, multiplet, CH₂CH₂CH₂N<), 3.13 (3H, singlet, NCH₃), 3.33-3.73 (2H, multiplet, CH₂CH₂CH₂N<), 4.03 (3H, singlet, OCH₃), 4.17 (2H, singlet, CH₂N<), 6.77-7.50 (9H, multiplet, aromatic protons). *Anal.* Calcd. for C₁₉H₂₄ON₂·HCl : C, 68.55; H, 7.57; N, 8.41. Found : C, 68.38; H, 7.65; N, 8.18.

本品の遊離塩基は空气中で酸化されて dehydro 体である 1,4,5,6,7-pentahydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2-diazepine(44b) となる。このものは ether-pet. ether より再結晶し, mp 93-95° の無色プリズム晶となる。NMR (δ in CCl₄) : 1.57 (2H, quintet, CH₂CH₂CH₂N<), 2.30 (2H, triplet, CH₂CH₂CH₂N<), 2.93 (2H, triplet, CH₂CH₂CH₂N<), 3.43 (3H, singlet, NCH₃), 3.66 (3H, singlet, OCH₃), 6.20-7.26 (10H, multiplet, CH=N, aromatic protons). *Anal.* Calcd. for C₁₉H₂₂ON₂ : C, 77.52; H, 7.53; N, 9.52. Found : C, 77.60; H, 7.59; N, 9.39.

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,6-methano-8-methoxy-6-phenyl-2-benzazocine(45) and 3-(3-Methoxyphenyl)-3-phenylpiperidine(46) (43b) の塩酸塩 400 mg, 37% formaline 4 g, 水 4 g および conc. HCl 1 滴の混液を水浴上 3 hr 加熱。反応液をアンモニアアルカリ性として ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl₃ で溶出し (45) および (46) の混合物 130 mg を得。このものは alumina によるカラムクロマトグラフィーに付し, benzene で溶出。第1溶出部より淡黄色粘調液 (45) 42 mg (12.5%) を得。NMR (δ in CCl₄) : 1.17-1.73 (2H, multiplet, C₄-H₂), 1.90-2.48 (2H, multiplet, C₅-H₂), 2.97 (2H, singlet, C₁₁-

H₂), 2.77-3.34 (2H, multiplet, C₃-H₂), 3.57 (3H, singlet, OCH₃), 3.73, 4.46 (2H, AB型 quartet, J = 16.5 Hz, C₁-H₂), 6.03 (1H, doublet, J = 3 Hz, C₇-H), 6.57 (1H, doublet, doublet, J = 8.3, 3 Hz, C₉-H), 6.90 (1H, doublet, J = 8.3 Hz, C₁₀-H), 7.23 (5H, singlet, C₆H₅)。本品の塩酸塩は iso-PrOH-ether より再結晶し, mp 193-195° の無色プリズム晶となる。Anal. Calcd. for C₁₉H₂₁ON · HCl · $\frac{1}{2}$ H₂O : C, 70.24; H, 7.13; N, 4.31. Found : C, 69.98; H, 7.08; N, 4.40.

第2溶出部より淡黄色粘調液(46) 23 mg (7.2%) を得。NMR (δ in CCl₄) : 1.28-1.83 (2H, multiplet, CH₂CH₂CH₂N<), 2.43 (2H, triplet, CH₂CH₂CH₂N<), 2.83 (2H, triplet, CH₂CH₂CH₂N<), 3.40 (2H, singlet, CH₂N<), 3.77 (3H, singlet, OCH₃), 6.60-7.37 (9H, multiplet, aromatic protons)。本品の塩酸塩は MeOH-ether より再結晶し, mp 92-94° の無色針状晶となる。Anal. Calcd. for C₁₈H₂₁ON · HCl : C, 71.15; H, 7.29; N, 4.61. Found : C, 71.41; H, 7.40; N, 4.78.

1-Benzyl-3-(3-methoxyphenyl)-3-phenylpiperidin-2-one (68) NaH (66% suspension in mineral oil) 1.45 g および DMF 30 ml の混液に (11) 10 g および DMF 10 ml の溶液を 40° で滴下し, 滴下後 20 min 攪拌。つぎに 3-(N-benzylamino)-1-chloropropane 7.5 g を 80° で加えて 3 hr 攪拌。反応液を 300 ml の水に注ぎ ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を減圧下 (15 mm Hg) 200-210° で 5 hr 加熱。反応成績体を減圧蒸留に付し, b_{p0.3} 210-214° の淡黄色粘調液 4.5 g (32.7%) を得。

IR ν_{max}^{liquid} cm⁻¹ : 1640 (C=O). NMR (δ in CCl₄) : 1.70 (2H, multiplet, CH₂CH₂CH₂N<), 2.53 (2H, triplet, CH₂CH₂CH₂N<), 3.27 (2H, triplet, CH₂CH₂CH₂N<), 3.67 (3H,

singlet, OCH_3), 4.47, 4.77 (2H, AB型 quartet, $J=14.2$ Hz, CH_2Ph), 6.57-7.40 (14H, multiplet, aromatic protons).

3-(3-Methoxyphenyl)-1-benzyl-3-phenylpiperidine(69) (68) 3 g, LiAlH_4 600 mg および無水 ether 100 ml の混液を 8 hr 還流。過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH 水溶液で分解し、析出する沈殿を口取。口液を MgSO_4 乾燥後、溶媒を留去して無色粘調液を得。これは塩酸塩として EtOH -ether より再結晶し, mp 228°(decomp.) (218° より着色) の無色プリズム晶 1.71 g (53.8%) を得。

遊離塩基: NMR (δ in CCl_4): 1.30-1.78 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.28 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.48 (2H, triplet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.90 (2H, singlet, $\text{CH}_2\text{N}<$), 3.52 (2H, singlet, CH_2Ph), 3.70 (3H, singlet, OCH_3), 6.50-7.40 (14H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{HCl}$: C, 76.23; H, 7.16; N, 3.56. Found: C, 76.24; H, 6.89; N, 3.50.

3-(3-Methoxyphenyl)-3-phenylpiperidine(46) (69) の塩酸塩 1.5 g, EtOH 100 ml の混液を 15% $\text{Pd}-\text{C}$ 触媒の存在下接触還元付し、理論量の水素を吸収したところで反応を終わる。触媒を口取し、口液を濃縮。残留物を MeOH -ether より再結晶し, (46) の塩酸塩 0.8 g (69.0%) を得。本品は標準品の IR スペクトルおよび融点と一致した。

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,6-methano-8-methoxy-6-phenyl-2-benzazocine(45) (46) の塩酸塩 600 mg, 37% formalin 5 g, 水 5 g および conc. HCl 2 滴の混液を水浴上 3 hr 加熱。反応液をアンモニアアルカリ性として ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO_4 乾燥後、溶媒を留去し、残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 で溶出して無色粘調液 240 mg (43.5%) を得。

本品の塩酸塩は iso-PrOH-ether より再結晶し無色プリズム晶となり、標準品の IR スペクトルおよび融点に一致した。

Ethyl 2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylpropionate(47b)
NaH(50% suspension in mineral oil) 3.2 g および DMF 100 ml の混液に (11) 15 g を 40° で滴下し 1 hr 攪拌。ついで水冷下 MeI 16 g を滴下し、室温で 2 hr, 40° で 1 hr 攪拌。反応液を氷水に注ぎ ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を減圧蒸留に付し, bp₁ 160-164° の淡黄色粘調液 15 g (85.4%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹: 1720 (C=O). NMR (δ in CCl₄): 1.05 (3H, triplet, CH₂CH₃), 1.78 (3H, singlet, C-CH₃), 3.49 (3H, singlet, OCH₃), 4.00 (2H, quartet, CH₂CH₃), 6.45-7.33 (9H, multiplet, aromatic protons).

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylpropionic Acid(47a)
(47b) 15 g および 60% KOH 水溶液 100 ml の混液を 2 hr 還流。反応液を ether 洗浄後, 水層を conc. HCl で酸性として ether 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し, 残留物を ether-n-hexane より再結晶し, mp 86-89° の無色プリズム晶 10.7 g を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1695 (C=O). Anal. Calcd. for C₁₆H₁₆O₃: C, 74.98; H, 6.29. Found: C, 74.80; H, 6.11.

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-N-methylpropionamide(48)
(47a) 7 g, SOCl₂ 8 g および無水 benzene 50 ml の混液を 1 hr 還流。過剰の SOCl₂ を留去後, 残留物を無水 benzene 50 ml に溶し, 水冷下に 40% methylamine 水溶液を滴下し, 滴下後室温で 2 hr 攪拌。反応終了後 benzene 層を分取し, 5% Na₂CO₃ 水溶液, 水で洗浄後, MgSO₄ 乾燥。溶媒を留去し, 残留物を減圧蒸留に付し, bp_{0.1} 210-215° の淡黄色粘調液 6.3 g (85.7%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm⁻¹: 3350 (NH), 1650 (C=O). Anal. Calcd. for C₁₇H₁₉O₂N: C, 78.11; H, 7.44; N, 4.45. Found: C, 78.01; H, 7.31; N, 4.51.

C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20. Found : C, 75.69; H, 7.62 : N, 5.31.

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-N-methylpropylamine(49)

a) LiAlH_4 2.7 g および無水 THF 50 ml の混液に (48) 7 g および THF 70 ml の溶液を滴下し、滴下後 3 hr 攪拌下還流。過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH 水溶液で分解後、THF 層を分離し、 K_2CO_3 乾燥後、溶媒留去。残留物を塩酸塩とし EtOH-ether より再結晶し、mp 166-167.5° の無色針状晶 3.6 g (47.4%) を得。Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ON} \cdot \text{HCl}$: C, 69.97; H, 7.59; N, 4.80. Found : C, 69.66; H, 7.53; N, 5.10.

遊離塩基 : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 3400 (NH). NMR (δ in CDCl_3) : 1.73 (3H, singlet, $\text{C}-\text{CH}_3$), 2.46 (3H, singlet, NCH_3), 3.17 (2H, singlet, CH_2N), 3.76 (3H, singlet, OCH_3), 6.65-7.48 (9H, multiplet, aromatic protons).

b) LiAlH_4 1.4 g および無水 ether 200 ml の混液に (52) 5 g および無水 benzene 100 ml の溶液を滴下し、6 hr 攪拌下還流。以下 a) と同様に処理し、(49) の塩酸塩 3.6 g (66.7%) を得。

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-N-methyl-N-nitrosopropylamine(70) (49) の塩酸塩 1.5 g および水 50 ml の溶液に NaNO_2 0.42 g および水 5 ml の溶液を 70° で 1 hr で滴下。滴下後そのまま 1 hr 攪拌。反応液を ether 抽出し、抽出液を水洗、 MgSO_4 乾燥後、溶媒を留去して黄色粘調液 1.4 g を得。本品は精製することなくつぎの反応に用いた。

N-{2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl}-N-methylpropylhydrazine(25) (70) 6 g, LiAlH_4 0.91 g および無水 ether 115 ml の混液を室温で 3 hr 攪拌し、ついで 4 hr 攪拌下還流。過

剰の LiAlH_4 を 30% NaOH 水溶液で分解し, ether 層を分取, K_2CO_3 乾燥。溶媒を留去し, 残留物を塩酸塩として iso-PrOH-ether より再結晶し, mp $87-89^\circ$ の無色針状晶 3.2 g (47.0%) を得。 *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 66.55; H, 7.50; N, 9.13. Found : C, 66.15; H, 7.46; N, 8.75.

遊離塩基 : NMR (δ in CCl_4) : 1.72 (3H, singlet, $\text{O}-\text{CH}_3$), 2.30 (3H, singlet, NCH_3), 3.27 (2H, singlet, CH_2N), 3.76 (3H, singlet, OCH_3), 6.56-7.40 (9H, multiplet, aromatic protons).

1-(3-Methoxyphenyl)-1-phenylpropionitrile (50)
 NaNH_2 3 g, 無水 benzene 100 ml および無水 ether 50 ml の混液に攪拌還流下に (1b) 15 g を滴下。滴下後 4 hr 攪拌, 下還流。ついで室温下 MeI 19 g を滴下し, 同温度で 5 hr 攪拌。過剰の NaNH_2 を sat. NH_4Cl 水溶液で分解後, 反応液を水に注ぎ有機層を分取。有機層を水洗, MgSO_4 乾燥後, 溶媒を留去し残留物を減圧蒸留に付し, bp_{0.2} $145-148^\circ$ の淡黄色粘調液 12.5 g (81.7%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 2260 (C \equiv N) · NMR (δ in CCl_4) : 1.95 (3H, singlet, $\text{C}-\text{CH}_3$), 3.67 (3H, singlet, OCH_3), 6.80-7.32 (9H, multiplet, aromatic protons).

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylpropylamine (51)
 (50) 20.3 g, Raney-Ni 12 ml および NH_3 を飽和した EtOH 150 ml の混液を水素圧 42 kg/cm² で接触還元 に付し, 水素の吸収が終了したところで反応を止め, 触媒を口取。口液を濃縮し, 残留物を塩酸塩として EtOH-ether より再結晶し, mp $142-143^\circ$ の無色針状晶 15 g (62.9%) を得。 *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ON} \cdot \text{HCl}$: C, 69.17; H, 7.26; N, 5.04. Found : C, 69.33; H, 7.11; N, 5.02.

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-N-formylpropylam-

ine(52) (51) 10.5 g およびギ酸 30 ml の混液を 5hr 還流後, 過剰のギ酸を減圧下に留去。残留物を ether 抽出し, 抽出液を 5% Na₂CO₃, 5% HCl ついで水で洗浄後, MgSO₄ 乾燥。溶媒を留去し, 残留物を benzene-pet. ether より再結晶し, mp 94-95° の無色粉末 10 g (75.8%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr } \text{cm}^{-1}}$: 3400 (NH), 1670 (C=O). *Anal.* Calcd. for C₁₇H₁₉O₂N: C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20. Found: C, 75.94; H, 7.20; N, 5.18.

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylpropanol(53) LiAlH₄ 2 g および無水 ether 100 ml の混液に還流下(47b) 10 g を滴下し, 2 hr 攪拌下還流。過剰の LiAlH₄ を 30% NaOH 水溶液で分解後, ether 層を分取し MgSO₄ 乾燥。溶媒を留去し, 残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, pet. ether ついで ether で溶出し, ether 溶液の溶媒を留去し無色粘調液 6.5 g (76.4%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid } \text{cm}^{-1}}$: 3400 (OH). NMR(δ in CCl₄): 1.58 (3H, singlet, C-CH₃), 3.62 (3H, singlet, OCH₃), 3.84 (2H, singlet, CH₂OH), 6.45-7.35 (9H, multiplet, aromatic protons). *Anal.* Calcd. for C₁₆H₁₈O₂: C, 79.31; H, 7.49. Found: C, 79.16; H, 7.41.

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylpropyl Chloride(54) (53) 2.4 g, pyridine 0.95 g および benzene 10 ml の混液に氷冷下 SOCl₂ 1.2 g および benzene 5 ml の溶液を滴下。滴下後氷冷下で 1 hr, 室温で 2.5 hr ついで 40-50° で 1 hr 攪拌。反応液を氷水に注ぎ benzene 抽出。抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥後, 溶媒を留去し残留物を silicic acid によるカラムクロマトグラフィーに付し, pet. ether-ether (2:1) 溶液で溶出し, 無色粘調液 2.2 g (84.6%) を得。NMR(δ in CCl₄): 1.58 (3H, singlet, C-CH₃), 3.60 (3H, singlet, OCH₃), 3.95, 4.18 (2H, doublet, doublet, J=10 Hz, CH₂Cl),

6.50–7.30 (9H, multiplet, aromatic protons). *Anal.* Calcd. for $C_{16}H_{17}OCl$: C, 73.70; H, 6.57. Found: C, 73.63; H, 6.66.

2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylacetylhydrazine(55a)
(11) 5 g および hydrazine hydrate 2 g を 150–160° で 15 hr 加熱。反応液を EtOH–pet. ether で刺激して結晶化し, (55a) 2.5 g (47%) を得。本品は EtOH–pet. ether より再結晶し, mp 117–118° の無色針状晶となる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (NHNH₂), 1660 (C=O). *Anal.* Calcd. for $C_{15}H_{16}O_2N_2$: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.98. Found: C, 70.05; H, 6.14; N, 11.05.

N-[2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl]acetyl-N'-benzylhydrazine(55b) (8d) 2.4 g および benzylhydrazine 2.5 g の混液を 165–180° で 30 min 加熱。反応液を ether–pet. ether で刺激して結晶化し, ether–n-hexane より再結晶し, mp 90–93° の無色針状晶 0.9 g (25.7%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3320 (NH), 1640 (C=O). *Anal.* Calcd. for $C_{22}H_{22}O_2N_2$: C, 76.27; H, 6.40; N, 8.09. Found: C, 76.12; H, 6.55; N, 8.21.

N-[2-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl]acetyl-N'-phenethylhydrazine(55c) (8d) 4.8 g および phenethylhydrazine 5 g を 160–170° で 4 hr 加熱。反応液を ether 抽出し, 抽出液を水洗, MgSO₄ 乾燥。溶媒を留去し, 残留物を benzene–n-hexane より再結晶し, mp 87–89° の無色針状晶 4.8 g (66.7%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 1640 (C=O). *Anal.* Calcd. for $C_{23}H_{24}O_2N_2$: C, 76.64; H, 6.71; N, 7.77. Found: C, 77.11; H, 6.67; N, 8.00.

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,5-di[2-(3-methoxyphenyl)-2-phenylacetyl]-1,4-diphenethyl-1,2,4,5-tetrazine(57)
(55c) 340 mg, 37% formaline 2 ml, conc. HCl 2 ml, 水 4 ml

およびEtOH 12 ml の混液を70 hr 還流。溶媒を留去し、残留物をCHCl₃ 抽出。抽出液を水洗、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去。残留物にEtOHを加えて刺激して結晶化。結晶を口取し、AcOEtより再結晶し、mp 175-177°の無色針状晶100 mg (28.6%)を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660 (C=O)。Mass m/e : 744 (M⁺), 372 ($\frac{1}{2}$ M⁺)。Anal. Calcd. for C₄₈H₄₈O₄N₄: C, 77.39; H, 6.50; N, 7.52. Found: C, 77.71; H, 6.50; N, 7.18.

引 用 文 献

- 1) R.B.Woodward, J.Am.Chem.Soc., 62, 1478(1940).
- 2) K.Kindler and K.Schrader, Arch.Pharm., 283, 190(1950).
- 3) R.Adams and A.F.Thal, Org.Syntheses, Coll.Vol.I, 107 (1956).
- 4) D.Davidson and M.T.Bogest, J.Am.Chem.Soc., 57, 905 (1935).
- 5) G.Wittig, G.Pieper and G.Fuhrmann, Ber., 73, 1193 (1940).
- 6) F.W.Bergstrom and A.Agostinho, J.Am.Chem.Soc., 67, 2152(1945).
- 7) J.F.Bunnnett and T.K.Brotherton, J.Org.Chem., 23, 904(1958).
- 8) E.R.Biehl and Hsueh-Ming Li, J.Org.Chem., 31, 602(1966).
- 9) T.Kametani, K.Ogasawara, T.Terui, K.Yamaki, and K. Fukumoto, Chem. Pharm.Bull.(Tokyo), 16, 1584(1968).
- 10) 亀谷哲治, 気賀沢和雄, 柊木峯治, 草間攻, 脇坂菊雄, 薬誌, 89, 1212(1969).
- 11) P.Caubere, Bull.Soc.Chim.France, 1967, 3446.
- 12) H.Heaney, Chem.Rev., 62, 81(1962).
- 13) J.F.Bunnnett, and T.K.Brotherton, J.Am.Chem.Soc., 78, 6265(1956).
- 14) R.Huisgen and R.Knorr, Tetrahedron Lett., 1963, 1017.
- 15) G.Wittig and W.Merkle, Ber., 76, 109(1943).

- 16) G.Wittig and E.Benz, Chem. Ber., 92, 1999(1959).
- 17) A.R.Lepley, R.H.Becker, and A.G.Giumanini, J. Org. Chem., 36, 1222(1971).
- 18) H.Hellmann and W.Unseld, Ann. Chem., 631, 82(1960).
- 19) H.Hellmann and W.Unseld, Ann. Chem., 631, 89(1960).
- 20) H.Hellmann and G.M.Scheytt, Ann. Chem., 642, 22 (1961).
- 21) A.G.Giumanini, J. Org. Chem., 37, 513(1972).
- 22) 高木敬次郎, 小沢光, “薬物学”, 南山堂, 1964, P.148.
- 23) A.L.Mndzhoyan, O.L.Mndzhoyan, and A.N.Grigoryan, Dokl. Akad. Nauk. Arm. SSR, 26, 289(1958).
- 24) N.A.Zakharova, N.V.Khromo-Brisov, and M.L.Indenbom, Zh. Org. Khim., 3, 1128(1967).
- 25) D.J.Dupré, J.Elks, B.A.Hems, K.N.Speiyyer, and R.M. Evans, J. Chem. Soc., 1949, 500.
- 26) M.E.Speeter, W.M.Byrd, L.C.Cheney and S.B.Binkley, J. Am. Chem. Soc., 71, 57(1949).
- 27) J.H.Cardner, N.R.Easton, and J.R.Stevens, J. Am. Chem. Soc., 70, 2906(1948).
- 28) E.Walton, P.Ofner, and R.H.Thorp, J. Chem. Soc., 1949, 648.
- 29) D.Schnider, Swiss pat. 253,710.
- 30) D.Schnider and A.Grüssner, Helv. Chim. Acta., 32, 821(1949).
- 31) D.Schnider, Swiss pat. 252,755.
- 32) N.Sugimoto and H.Kugita, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo),

3, 11(1955)

- 33) T.Kametani, K.Kigasawa, M.Hiragi, and N.Wagatsuma, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 16, 296(1968).
- 34) T.Kametani, K.Kigasawa, M.Hiragi, K.Wakisaka, and N.Wagatsuma, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 17, 1096 (1969).
- 35) T.Kametani, K.Kigasawa, M.Hiragi, N.Wagatsuma, K.Wakisaka, F.Sato, and S.Saito, J. Med. Chem., 13, 1064(1970).
- 36) G.N.Walker and D.Aikalay, J. Org. Chem., 31, 1905 (1966).
- 37) F.B.Block and F.H.Clarke, J. Med. Chem., 12, 845 (1969).
- 38) N.Yokoyama, F.B.Block, and F.H.Clarke, J. Med. Chem., 13, 488(1970).
- 39) M.Takeda and H.Kugita, J. Med. Chem., 13, 630(1970).
- 40) 亀谷哲治, 氣賀沢和雄, 柊木峯治, 早坂鉄太郎, 岩田武彦, 薬誌, 84, 405(1964).
- 41) T.Kametani, K.Kigasawa, and H.Ishimaru, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 295(1965).
- 42) T.Kametani, K.Kigasawa, and T.Hayasaka, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 300(1965).
- 43) 亀谷哲治, 氣賀沢和雄, 柊木峯治, 薬誌, 85, 871(1965).
- 44) T.Kametani, K.Kigasawa, and M.Hiragi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 1220(1965).
- 45) T.Kametani, K.Kigasawa, and T.Hayasaka, Chem.

- Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 1225(1965).
- 46) T.Kametani and K.Kigasawa, Chem.Pharm.Bull.
(Tokyo), 14, 566(1966).
- 47) S.Shiotani, T.Hori, and K.Mitsubishi, Chem.Pharm.
Bull. (Tokyo), 15, 88(1967).
- 48) S.Shiotani and K.Mitsubishi, Chem.Pharm.Bull.
(Tokyo), 12, 647(1964).
- 49) S.Shiotani and K.Mitsubishi, Chem.Pharm.Bull.
(Tokyo), 14, 324(1966).
- 50) S.Shiotani and K.Mitsubishi, Chem.Pharm.Bull.
(Tokyo), 15, 761(1967).
- 51) S.Shiotani, T.Hori, and K.Mitsubishi, Chem.Pharm.
Bull. (Tokyo), 16, 239(1968).
- 52) 塩谷俊作, 三橋監物, 薬誌, 84, 656(1964).
- 53) 塩谷俊作, 三橋監物, 薬誌, 84, 1032(1964).
- 54) 塩谷俊作, 三橋監物, 薬誌, 86, 169(1966).
- 55) R.L.Hinman, J.Am.Chem.Soc., 78, 1645(1956).
- 56) R.L.Hinman, J.Am.Chem.Soc., 79, 414(1957).
- 57) R.Magnus, Pflügers Arch. Gesamte Physiol.Menschen
Tiere, 20, 349(1904).
- 58) H.E.Zaugg, D.A.Dunning, R.J.Michaels, L.A.Swett,
T.S.Wang, A.H.Sommers, and R.W.Denet, J.Org.Chem.,
26, 644(1961).
- 59) H.Zimmer, L.F.Audrich, M.Zimmer, and R.A.Rowe,
J.Am.Chem.Soc., 77, 790(1955).
- 60) M.S.Newman, J.Am.Chem. Soc., 62, 2295(1940).
- 61) O.Grumbitt and E.N.Case, J.Am.Chem.Soc., 64, 880

- (1942).
- 62) G.Lock and V.Rieger, Chem.Ber., 86, 74(1953).
- 63) R.A.Barnes and L.Gordon, J.Am.Chem.Soc., 71, 2644
(1949).
- 64) H.Gilman and R.H.Kyle, J.Am.Chem.Soc., 74, 3027
(1952).
- 65) W.Wilson, J.Chem.Soc., 1952, 3524.
- 66) A.A.Morton and W.R.Salumwhite, Jr., J.Biol.Chem.,
179, 259(1949). [Chem.Abstr., 44, 251(1950).]
- 67) I.N.Somin, Zh.Obschei.Khim., 32, 3788(1962).